

Aus der Neurologischen Universitätsklinik
der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg i. Br.

**Motorische Gehirnaktivität beim Menschen:
eine Studie mittels Stromdichterekonstruktion
und funktioneller MRT**

INAUGURAL – DISSERTATION

zur

Erlangung des Medizinischen Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Albert-Ludwigs-Universität
Freiburg i. Br.

Vorgelegt 2003

von Tonio Ball

geboren in Freiburg i. Br.

Dekan : Professor Dr. Josef Zentner

1. Gutachter : Professor Dr. Romyana Kristeva-Feige

2. Gutachter : Professor Dr. Jürgen Hennig

Jahr der Promotion : 2005

Erklärung:

Die in der vorliegenden Arbeit verwendeten EEG-Untersuchungen und -Auswertungen wurden selbstständig und ohne unzulässige Hilfe durchgeführt. Die verwendeten MR-Daten und -Auswertung stammen von Dr. Axel Schreiber.

Inhalt

1. Einleitung.....	4
1.1 Das klassische Konzept des motorischen Kortex.....	5
1.1.1 Der primäre motorische Kortex (MI).....	6
1.1.2 Die sekundären motorischen Areale: SMA und PM.....	7
1.1.3 Mögliche Motorische Funktionen der somatosensiblen Areale SI und SII.....	9
1.2 Ein modernes Konzept des kortikalen motorischen Systems.....	9
1.2.1 Exekutive motorische Areale vs. motorische Areale höherer Ordnung.....	11
1.2.2 Neue Aspekte von MI.....	13
1.2.3 Die supplementären motorischen Areale.....	15
1.2.4 Die cingulären motorischen Areale.....	16
1.2.5 Der prämotorische Kortex.....	18
1.2.6 Der posteriore parietalen Kortex.....	19
1.3 Methodische Grundlagen.....	21
1.3.1 Übersicht.....	21
1.3.2 Kortikale funktionelle Einheiten.....	22
1.3.3 Genese und Auflösung des EEG.....	23
1.3.4 Genese und Auflösung der fMRT.....	24
1.3.5 Physiologische Grundlagen der neurovaskulären Kopplung.....	26
1.3.6 Kolokalisation von EEG und fMRT.....	26
1.3.7 Inverse Probleme.....	27
1.3.8 Elemente der Quellenrekonstruktion.....	29
1.3.9 Praktische Strategien der elektrischen Quellenrekonstruktion.....	30
1.4 Zielsetzung.....	34
2. Material und Methoden.....	35
2.1 Versuchspersonen.....	35
2.2 Experimentelles Paradigma.....	35
2.3 EEG-Ableitung und Vorverarbeitung.....	36
2.4 Quellenrekonstruktion.....	37
2.5 Funktionelles und strukturelles MRT.....	39
2.6 Bestimmung des S. centralis bzw. von BA 4.....	40
3. Ergebnisse.....	42
3.1 Primäres sensomotorisches Areal.....	42
3.2 Mediale motorische Areale.....	43
3.3 IPL.....	48
4. Diskussion.....	50
4.1 Vergleich mit früheren elektrophysiologischen und funktionell bildgebenden Studien.....	50
4.1.1 PET und fMRT.....	50
4.1.2 Ereignisbezogene fMRT.....	55
4.1.3 Quellenrekonstruktionsstudien basierend auf MEG.....	56
4.1.4 Quellenrekonstruktionsstudien basierend auf EEG.....	60
4.1.5 Laplacian-Schätzungen.....	62
4.1.6 Invasive elektrische Ableitungen.....	63
4.2 Funktionelle Interpretation der zeitlichen Aktivierungsmuster.....	67
4.2.1 Die intermediäre SMA: Bewegungsinitiation durch Disinhibition.....	67
4.2.1.1 Kortikale Generatoren der PMP.....	68
4.2.1.2 Die Initiation willkürlicher Bewegungen durch die SMA.....	68
4.2.1.3 Bewegungsinitiation ohne PMP.....	70
4.2.2 Aufmerksamkeit und die initiale Phase der motorischen Vorbereitung.....	70
4.2.3 IPL und prädiktive Körperzustandsschätzung.....	72
4.3 Ausblick.....	75
5. Zusammenfassung.....	76
Appendix: Dokumentation der Ergebnisse der einzelnen Versuchspersonen.....	77

1. Einleitung

Das *Bild eines Orchesters* wurde für vielfältige neuronale Funktionen herangezogen – so auch für die motorische Gehirnaktivität des Menschen (Arbib 1985; Shadlen & Newsome 1996; Carlson & Bentley 1977; Slater 1985). Ein Orchester versinnbildlicht einen höchsten Grad komplexer Abstimmung einzelner Akteure zu einem organischen Ganzen. In welcher Hinsicht ist nun das Bild eines Orchesters für menschliche Gehirnaktivität während motorischer Aufgaben zutreffend?

Als Roland *et al.* (1980) einige der ersten funktionellen Bilder menschlicher Gehirnaktivität während einfacher Fingerbewegungen veröffentlichten, fanden sie nur ein einziges aktives Areal (das primäre Handareal kontralateral zur Seite der Fingerbewegung), ein Ergebnis also, das – wenigstens auf dem Niveau der kortikalen motorischen Areale – das Bild eines Orchesters mit einer Vielzahl von Musikern kaum nahelegte. Später wurden jedoch mit verbesserten Methoden bei der exakt identischen motorischen Aufgabe Aktivierungen in multiplen kortikalen Arealen beschrieben, so z. B. 14 Areale bei Kawashima *et al.* (1996a); mehr als 50 Areale bei Seitz *et al.* (1996). Diese Entwicklung spiegelt aber nicht nur methodische Fortschritte wider, sondern auch einen konzeptuellen Wandel: während man früher den motorischen Kortex nur in wenige, große funktionell distinkte kortikale Gebiete unterteilte, stellt sich dieser heute als *mosaikartiges Netzwerk* aus einer Vielzahl spezialisierter Areale dar¹.

Die Zahl der beteiligten motorischen Areale ist also selbst bei einer einfachen Fingerbewegung ausreichend, um an ein Orchester denken zu lassen – aber passt auch der *zeitliche Charakter* der Aktivitätsabläufe zu diesem Bild? Finden sich etwa komplexe zeitliche Muster, geordnete Aktivierungssequenzen, gibt ein Areal „den Einsatz“ für ein anderes – oder ist das zeitliche Aktivierungsverhalten eher einfach und gleichförmig? Die Untersuchung solcher detaillierter zeitlicher Aspekte menschlicher Gehirnaktivität ist die Domäne der elektrophysiologischen Methoden: so ist z. B. bereits etwa zwei Sekunden vor

¹ Entsprechendes gilt auch für den parietalen und temporalen Assoziationskortex: „Structural analysis of the parietal/temporal cortex has revealed the presence of many small ... areas within a large expanse of what was once thought to be unimodal association cortex. Where tested, these small cortical areas have been found to have very specific functions, such that they serve as information-processing 'modules' or as nodes in distributed functional networks“ (Carmichael & Price 1994).

einfachen, selbst-initiierten² Fingerbewegungen im Oberflächen-EEG eine Potentialveränderungen messbar, das so genannte *Bereitschaftspotential* (Kornhuber & Deecke 1964); das Bereitschaftspotential-Paradigma ist heute eines der klassischen Paradigmen zur Untersuchung der menschlichen Willkürmotorik.

Um jedoch aus den an der Kopfoberfläche gemessenen Potentialverteilungen auf die genaue, zugrunde liegende kortikale Aktivität zurückzuschließen, ist eine *elektrische Quellenrekonstruktion* notwendig – ein Verfahren, das mit verschiedenen methodischen Einschränkungen und Problemen verbunden ist. Aus diesem Grund waren die von dieser Seite verfügbaren Daten bisher nicht ausreichend, um ein räumlich und zeitlich detailliertes Bild von menschlicher motorischer Gehirnaktivität wie z. B. während einfacher Finger- oder Handbewegungen zu gewinnen. Vor diesem Hintergrund wurde in der vorliegenden Arbeit das klassische Bereitschaftspotential-Paradigma erstmals mittels L1-Stromdichterekonstruktion in Verbindung mit funktioneller Magnetresonanztomographie untersucht.

1.1 Das klassische Konzept des motorischen Kortex

Als Roland *et al.* 1980 ihre oben zitierte klassische Studie veröffentlichten, waren nicht nur diese speziellen Ergebnisse einfach und übersichtlich, sondern auch das damals anerkannte Konzept des menschlichen kortikalen motorischen Systems. Meist wurden nur drei kortikale motorische Gebiete unterschieden (Abb 1.1): das primäre motorische Areal (MI), und zwei weitere, anterior an MI anschließende Areale: auf der lateralen Konvexität das prämotorische Areal (PM) und im Interhemisphärenspalt das supplementär motorische Areal (SMA)³. Dieses klassische Konzept war über die längste Zeit der zweiten Hälfte des zwanzigsten Jahrhunderts dominierend, ist aber in jüngerer Zeit deutlich weiterentwickelt worden (Rizzolatti *et al.* 1998). Da es jedoch das Grundgerüst für diese weiteren Entwicklungen bildete, werde ich dieses auch hier als Ausgangspunkt nehmen. Diese Darstellung orientiert sich v. a. an der Übersicht, die Wiesendanger (1980) gegeben hat, also zu einem Zeitpunkt, als dieses klassische Konzept voll ausgebildet war und gleichzeitig die Ära der funktionellen Bildgebung gerade begann.

² „selbst-initiiert“ in dem Sinn, dass der Zeitpunkt der Bewegung von der Versuchsperson selbst frei bestimmt wird und nicht z. B. durch einen Stimulus extern oder z. B. durch stilles Zählen oder Orientierung am eigenen Atemrhythmus intern vorgegeben wird.

³ Die Grenze SMA/PM liegt nach dem heutigen neuroanatomischen Konsens jedoch einige cm parasaggittal (Wise *et al.* 1996).

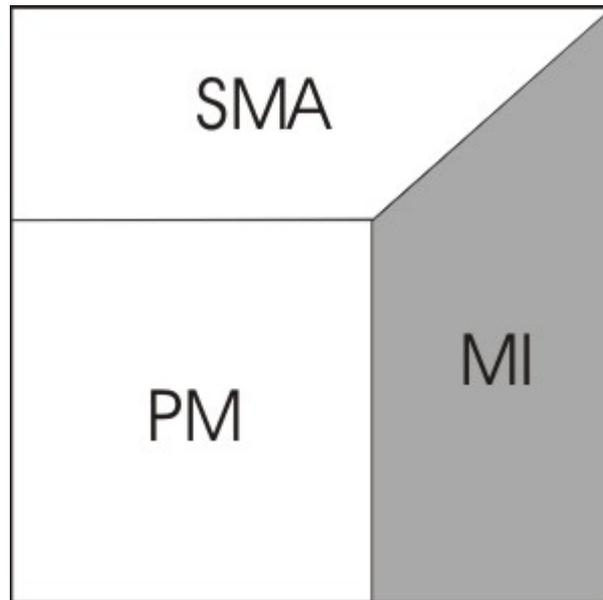


Abb. 1.1: Schema des klassischen Konzeptes der frontalen kortikalen motorischen Areale. Medial ist oben, rostral links, die Flächenverhältnisse zwischen den einzelnen Arealen sind nicht realistisch gewählt. MI ist grau unterlegt um anzudeuten, dass MI klassischerweise als besonders „nahe“ an den motorischen Kernen des Rückenmarks stehend angesehen wurde und sich so von den übrigen beiden motorischen Arealen abhob.

1.1.1 Der primäre motorische Kortex (MI)

MI wurde ursprünglich aufgrund seiner typischen elektrischen Stimulierbarkeit definiert: die in diesem Bereich zur Auslösung von Bewegungen notwendig Stromstärken sind geringer als in den übrigen, sekundären motorischen Arealen. Dies wurde so interpretiert, dass MI funktionell „näher“ zu den motorischen Kernen des Rückenmarks stehe als die übrigen, sekundären Areale. MI enthält eine somatotope motorische Repräsentation der gesamten willkürlich innervierbaren Skelettmuskulatur. Insbesondere ist MI durch die Eigenschaft ausgezeichnet, individuelle Fingerbewegungen steuern zu können. Der geschickte Einsatz einzelner Finger geht bei MI-Läsionen als erstes verloren und kehrt zuletzt wieder zurück (Schieber & Poliakov 1998). Bis heute umstritten ist, *was* MI Neurone eigentlich kodieren: Muskelaktivität oder aber abstraktere Eigenschaften der intendierten Bewegung, wie z.B. die Richtung einer Bewegung oder ihr Geschwindigkeitsprofil (Kakei *et al.* 1999; Todorov 2000). Das Brodmann Areal (BA) 4 bildet das anatomischen Substrat des physiologisch definierten MI – bzw. wenigstens einen Teil davon (Stepniewska *et al.* 1993). Der Fundus des S. centralis (CS) ist die posteriore Grenze von BA 4, rostral grenzt BA 4 an BA 6. Von medial nach lateral wird BA 4 immer schmaler. Als Konsequenz reicht BA 4 in seinem oberen Abschnitt

bis auf die freie Oberfläche des Gyrus praecentralis, in seinem mittleren Abschnitt dagegen, in dem die Hand repräsentiert ist, ist BA 4 ganz in der Tiefe des CS lokalisiert und nimmt etwa die unteren zwei Drittel dessen vorderer Wand ein (White *et al.* 1997). Ein bis heute ungelöstes Problem besteht nun darin, dass viele Autoren wenigstens den kaudalen Teil von BA 6 auch zu MI rechnen (aufgrund der hier ebenfalls niedrigen Schwellenwerte für elektrische Stimulation). Die Situation wird noch komplizierter, da auf der einen Seite die Schwellenwerte variieren, die für die Definition von MI verwendet worden sind, auf der anderen Seite sind unterschiedliche Autoren auch mit dem identischen Schwellenwert zu unterschiedlichen Ergebnissen gekommen. Man kann also nicht ohne weiteres MI mit BA 4 gleichsetzen, wenngleich dies in vielen aktuellen Neurologie- und Physiologielehrbüchern so geschieht (Adams & Victor 1997; Zilles & Rehkämper 1998).

Aus diesen klassischen Erkenntnissen über MI auf der einen und Unsicherheiten auf der anderen Seite ergeben sich zwei wichtige Konsequenzen für die vorliegende Arbeit:

1. erstens ist das untersuchte Paradigma, eine isolierte, schnell ausgeführte Fingerbewegung, ein für MI besonders charakteristischer Bewegungstyp, und man kann also mit hoher Sicherheit mit MI Aktivierung rechnen.
2. zweitens ist die Unsicherheit über die anteriore MI-Grenze bei der Dokumentation und Interpretation der Daten zu berücksichtigen (im Gegensatz zu vielen funktionell bildgebenden Studien, die nicht klar definieren, was sie unter MI-Aktivierung verstehen. In manchen funktionell bildgebenden Studien wird Aktivität auf der präzentralen Konvexität explizit als „MI Aktivierung“ bezeichnet (Grafton *et al.* 1991), z.T. aber nur Aktivierung in der Tiefe des CS, oft werden hierzu aber gar keine Angaben gemacht).

1.1.2 Die sekundären motorischen Areale: SMA und PM

Zur Nomenklatur: Penfield und Welch berichteten über sensorische Antworten im mesialen parietalen Kortex, inferior und posterior zum Lobulus paracentralis in direkter Nachbarschaft zur SMA und nannten dieses Areal „supplementär sensorisches Areal“ (SSA). Da in diesem Gebiet aber auch motorische Antworten vorkamen, schlugen sie vor, SMA und SSA unter dem Begriff „supplementär motorisches und sensorisches Areal“ zusammenzufassen. Später wurde im gleichen Sinne der Begriff „supplementär sensomotorisches Areal“ (SSMA) verwendet. Neuerdings wurde aber, verwirrenderweise, der frontale Abschnitt des mesialen sensomotorischen Kortex auch alleine als SSMA bezeichnet. Stimulationsexperimente und

die Untersuchung von Läsionsfolgen waren für beide Areale wenig aufschlussreich, mit folgender Ausnahme: eine spezifische Folge von unilateralen SMA-Läsionen ist eine deutliche, wenn auch weitgehend reversible Akinesie und eine Armut an spontanen sprachlichen Äußerungen, die oft auf ein bloßes „Ja-oder-Nein-Sagen“ reduziert ist (Laplane *et al.* 1977). Bei Patienten mit bilateralen A. cerebri anterior Infarkten wurde über einen persistierenden, kompletten akinetischen Mutismus berichtet (Laplane *et al.* 1977). Auf diesem Hintergrund führten die folgenden experimentellen Beobachtungen zu einem großen Interesse an der SMA (nach einer langen Zeit, in der die SMA nur wenig Beachtung gefunden hatte):

1. Deecke und Kornhuber revidierten ihre ursprüngliche Annahme, dass das BP alleine durch MI-Aktivität zu erklären sei (Deecke & Kornhuber 1978). Sie hatten beobachtet, dass die BP-Amplitude über dem Vertex bei Parkinsonpatienten größer als bei Gesunden war, was sie als Hinweis daraufhin werteten, dass das BP wenigstens zum Teil in der SMA generiert würde, aber sie merken damals schon an, dass vielleicht auch cinguläre Areale bei der Generierung des BP beteiligt sein könnten.

2. Die ersten bildgebenden Motorikstudien (wie die oben zitierte Untersuchung von Roland *et al.* 1980) zeigten, dass bei einfachen Fingerbewegungen nur MI, bei komplexen Fingerbewegungssequenzen aber auch zusätzlich die SMA aktiv wurde. Bei einer nur vorgestellten Bewegung wurde Aktivität ausschließlich in der SMA, aber nicht in MI gefunden. Roland interpretierte diese Ergebnisse so, dass nur die SMA und nicht MI in die Planung von Bewegungen involviert ist (Roland 1993, S. 253). Orgogozo und Larsen (1979) bezeichnen die SMA als eine „supramotor area“.

Auf diesen Ergebnissen baute Eccles sein als „SMA-Hypothese“ bekannt gewordenes Postulat von 1982 auf: *„in all voluntary movement the initial neural event is in the SMA [...] It is a great simplification and clarification to have, on the SMA hypothesis, the mental influences of intention restricted to the cortex of the SMA which is little more than 1% of the association cortex. [...] the SMA represents the liaison area of the brain for intentions.“* (Eccles 1982). Es ist bemerkenswert, dass eigentlich alle experimentellen Ergebnisse und Überlegungen, auf denen die „SMA-Hypothese“ gegründet war, sich heute als falsche erwiesen haben: es ist mittlerweile klar, dass auch bei rein vorgestellten Bewegungen MI-Aktivierung feststellbar sein kann. Auf der anderen Seite ist auch bei einfachen Fingerbewegungen nicht nur MI, sondern auch die SMA aktiv. Auch in Bezug auf die

Argumentation von Deecke und Korhuber würde man heute gerade vom Gegenteil ausgehen, nämlich, dass die SMA wesentlich *stärkeren* Zustrom von den Basalganglien bekommt, und dass bei Parkinsonpatienten die SMA *unteraktiv* und nicht überaktiv ist. Dennoch ist die Idee, dass die SMA eine wesentliche Bedeutung für die Initiation willkürlicher Bewegungen innehat, bis heute von großer Bedeutung.

Die Antithese hierzu ließ nicht lange auf sich warten: besonders die Arbeitsgruppe um M. Wiesendanger sammelte Argumente dafür, dass die SMA nicht übergeordnet sondern parallel zu MI arbeitet, im Gegensatz zu der oben skizzierten hierarchischen Sichtweise. Z.B. konnte er zeigen, dass auch die SMA durch Mikrostimulation erregbar ist und sich die SMA also in diesem Punkt nicht wesentlich von MI unterscheidet (Macpherson *et al.* 1982). Eine Lösung für diese SMA-Kontroverse wurde erst auf dem Boden eines weiterentwickelten Konzeptes des kortikalen motorischen Systems möglich (s.u.).

1.1.3 Mögliche Motorische Funktionen der somatosensiblen Areale SI und SII

Die somatosensiblen Areale BA1, 2 und 3 auf dem G. postcentralis werden oft zusammen als primärer somatosensibles Areal (SI) bezeichnet und als *anterioren parietalen Kortex* dem übrigen *posterioren parietalen Kortex* gegenübergestellt. SII liegt in der Tiefe des S. lateralis. In SI und in SII kommen corticospinale Neurone vor und elektrische Stimulation in SI und auch in SII kann zu Bewegungen führen. Daher wurde vorgeschlagen, SI und SII als Areale mit einer eigenen motorischen Funktion einzustufen. Auf der anderen Seite sind die corticospinalen Neurone in SI und besonders in SII selten, im Vergleich zu MI und projizieren v. a. zum Hinterhorn, ferner sind die motorischen Schwellenwerte in SI und SII sehr hoch. Es ist daher nicht auszuschließen, dass die in SI und SII beobachteten motorischen Effekte indirekt über eine Erregung von MI zustande gekommen sind. Wieder auf der anderen Seite könnten Projektionen zum Hinterhorn z. B. dazu dienen, spinale Reflexe zu modulieren und somit eine motorische Funktion erfüllen.

1.2 Ein modernes Konzept des kortikalen motorischen Systems

Der frontale motorische Kortex stellt sich heute dar als ein komplexes Mosaik von anatomisch und physiologisch distinkten Arealen (Abb. 1.2) (Rizzolatti *et al.* 1998). So können z. B. im frontalen cingulären Cortex drei motorische Areale unterschieden werden und auch für die benachbarte SMA wird heute eine Dreiteilung angenommen (Zilles *et al.* 1996; Grafton *et al.* 1996; Rizzolatti *et al.* 1996; Vorobiev *et al.* 1998). MI ist der Länge nach in mindestens in

zwei parallele Streifen geteilt (Geyer *et al.* 1996). Im menschlichen PM finden sich mindestens vier Subareale, die z. T. aber auch noch weiter differenziert werden können. Auch der posteriore parietale Kortex stellt sich als ein ähnliches Mosaik dar. Hier sind insgesamt mindestens acht separate Armrepräsentationen beschrieben worden (Rizzolatti *et al.* 1998). Neue experimentelle Ergebnisse geben Hinweise auf eigene motorische Funktionen im PPC (s.u.), so dass auch diese parietalen Areale in einem Konzept des motorischen Systems integriert werden müssen.

Bei solchen (zunächst) unübersichtlichen Verhältnissen stellt sich die Frage, ob es hier übergeordnete Organisationsprinzipien gibt, die die Orientierung erleichtern. Godschalk *et al.* haben z.B. die Ansicht vertreten, dass die verschiedenen frontalen Handrepräsentationen eigentlich ein großes zusammenhängendes Areal bilden, das sich bogenförmig von MI durch PM bis in die SMA erstreckt. Ein gut untersuchtes Beispiel für ein Ordnungsprinzip im oben genannten Sinne betrifft das Verhältnis der einzelnen frontalen Areale auf der einen Seite und der parietalen auf der anderen Seite: Es hat sich gezeigt, dass jeweils ein frontales und ein parietales Areal zusammen ein Paar bilden, das durch starke, reziproke Projektionen verbunden ist (Rizzolatti *et al.* 1998). Zusätzliche Projektionen zu anderen frontalen bzw. parietalen Arealen sind deutlich schwächer. Physiologische Studien haben zudem gezeigt, dass Areale, die durch eine solche starke Projektion gekoppelt sind, auch ähnliche Funktionen besitzen. Areale, die nur durch schwache Verbindungen verbunden sind, zeigen unterschiedliche funktionelle Eigenschaften (Matelli *et al.* 1998). Diese parallelen frontoparietalen Schleifen können als elementare funktionelle Einheiten des kortikalen motorischen Systems aufgefasst werden (Rizzolatti *et al.* 1998). So bildet z. B. MI „seine“ fronto-parietale Schleife mit dem parietalen Areal PE (Rizzolatti *et al.* 1998). PE, im posterioren Teil des Lobulus parietalis superior, stellt ein höheres sensorisches Areal dar, das propriozeptive Informationen analysiert und so wahrscheinlich die Position des Armes und der Hand in einem körper-zentrierten Koordinatensystem kodiert. PE zeichnet sich unter den anderen posterioren parietalen Arealen dadurch aus, dass es im Gegensatz zu diesen keine visuellen Inputs zu erhalten scheint.

Möglicherweise existiert in den frontalen motorischen Arealen ein übergreifender, medio-lateraler funktioneller Gradient: in Fortsetzung der klassischen SMA-Hypothese von Eccles existiert die Auffassung, dass die medialen motorischen Areale mehr für intern generierte Bewegungen und die lateralen motorischen Areale mehr für extern bestimmte Motorik

zuständig sind. Wie Geyer *et al.* ausgeführt haben, ist die Natur eines solchen möglichen mediolateralen funktionellen Gradienten aber viel unklarer und problematischer als die des gut etablierten Gradienten in antero-posterioren Richtung (Geyer et al. 2000), auf den unten eingegangen wird.

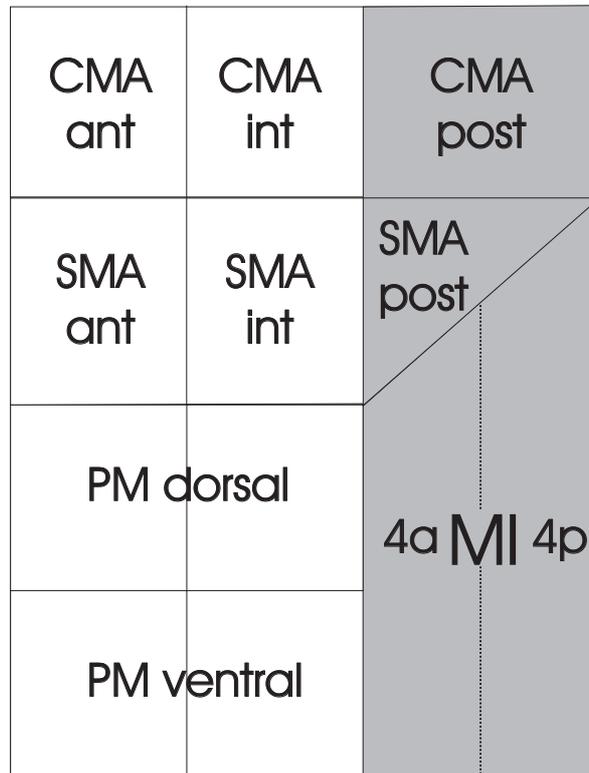


Abb. 1.2: Schema eines modernen Konzeptes der frontalen motorischen Areale. Sowohl im CMA als auch in der SMA können ein anteriorer („CMA ant“, „SMA ant“), ein intermediärer („CMA int“, „SMA int“) und ein posteriorer Teil („CMA post“, „SMA post“) unterschieden werden. Der prämotorische Kortex ist in einen ventralen und einen dorsalen Teil gegliedert. Beide weisen jeweils wieder Unterareale auf. In MI kann ein anteriorer (4a) und posteriorer (4p) Teil unterschieden werden. Die mehr exekutiven motorischen Areale sind grau unterlegt.

1.2.1 Exekutive motorische Areale vs. motorische Areale höherer Ordnung

Als ein weiteres wichtiges Ordnungsprinzip spricht vieles dafür, dass es sinnvoll ist, „exekutive motorischen Areale“ von motorischen Arealen „höherer Ordnung“ zu unterscheiden. Im Einzelnen können als exekutive motorische Areale gelten: MI, der caudalsten Teil der drei cingulären motorischen Areale und der caudalsten Teil der drei supplementären motorischen Areale. Für sie zusammen scheint zu gelten, was man früher als

spezifisch für MI angesehen hatte – nämlich, dass sie funktionell „näher am Rückenmark“ stehen als die anderen motorischen Areale.

Die Unterschiede zwischen einem exekutiven und einem höheren motorischen Areal wurde beispielhaft am Vergleich der anterioren SMA („pre-SMA“) und der posterioren SMA („SMA proper“) erarbeitet und sind in der Tabelle 1.1 zusammengefasst⁴ (Dettmers *et al.* 1995; Rizzolatti *et al.* 1996).

Die posteriore SMA wurde in der funktionellen Bildgebung mit Regelmäßigkeit auch schon bei einfachen Bewegungen aktiv gefunden, die anteriore SMA dagegen typischerweise bei komplexeren Bewegungen und Bewegungssequenzen – aber auch bei motorischen Aufgaben, die die interne Selektion von bestimmten Aspekten der Bewegung erfordern, so z. B. der Richtung oder auch des Zeitpunktes einer Bewegung. Dementsprechend kann man bei der in der vorliegenden Arbeit untersuchten motorischen Aufgabe, bei der der Zeitpunkt der Bewegung nicht von außen vorgegeben wurde, sondern selbst bestimmt werden musste, mit Aktivierung motorischer Areale höherer Ordnung rechnen.

Tabelle 1.1: Gegenüberstellung der Eigenschaften der anterioren und posterioren SMA

	anteriore SMA	posteriore SMA
<i>Zytoarchitektur</i>	nicht-kolumnär	kolumnär (wie auch MI)
<i>Thalamische Inputs</i>	von cerebellär bestimmten Thalamuskernen > als von BG-abhängigen Thalamuskernen	von BG-abhängigen Thalamuskernen > als von cerebellär bestimmten Thalamuskernen
<i>Kortikospinale Projektionen</i>	kaum	Zahlreich
<i>Kortikale Verbindungen</i>	v.a. zu anderen higher-order motorischen und präfrontalen Arealen	v.a. zu anderen exekutiven motorischen Areale
<i>Mikrostimulation</i>	hoher Schwellenwerte, langsame, komplexe, z.T. natürliche Bewegungen von oberer Extremität und orofacial	niedriger Schwellenwerte, schnelle, einfache Bewegungen von oberer und unterer Extremität sowie orofacial
<i>Somatotopie</i>	Nein	Ja
<i>Aktivierung proportional zur aufgewendeten Muskelkraft</i>	Nein	Ja

⁴ Mit der Unterscheidung der anterioren und der posterioren SMA war auch der oben beschriebene Streitpunkt gelöst, ob die SMA im Vergleich zu MI hierarchisch übergeordnet ist, oder aber parallel zu MI arbeitet: beides ist richtig. Die anteriore SMA steht hierarchisch höher, die posteriore SMA auf ähnlichem Niveau.

Auf der anderen Seite kann die Bezeichnung „exekutives motorisches Areal“ im Bezug auf MI auch zu Missverständnissen führen. Mit dem klassischen Konzept (MI als exekutives Areal) war meist auch die Vorstellung von einer diskreten und statischen Organisation verbunden. Die Auffassung wurde vertreten, dass MI an „höheren“ motorischen Leistungen (Planung, motorisches Lernen, kognitiv-motorische Leistungen) nicht teilhabe. Nach neueren experimentellen Ergebnissen ist diese Auffassung nicht zutreffend (Sanes & Donoghue 2000). Diese neuen Aspekte von MI sind z.T. bedeutsam für die vorliegende Studie und sollen im nächsten Abschnitt zusammengefasst werden.

1.2.2 Neue Aspekte von MI

Im Gegensatz zu früheren Auffassungen wird MI heute zunehmend als ein Substrat für motorisches Lernen, Plastizität, bimanuelle Koordination und vielleicht auch von rein kognitiven Funktionen (wie z. B. mentaler 3D-Rotation) aufgefasst (Sanes & Donoghue 2000). Repetitive Bewegungen können MI Repräsentationen schon nach 5-10 min messbar verändern (Classen *et al.* 1998).

Für den Menschen konnte gezeigt werden, dass in BA4 zwei Areale klar voneinander abgrenzbar sind (Geyer *et al.* 1996): „4 anterior“ (4a) und „4 posterior“ (4p), die zwei parallele Streifen bilden. Areal 4a zeigte größere, dichtere Pyramidenzellen in Schicht III und eine höhere Dichte von M2- und M4-Muskarinrezeptoren. Mittels PET konnten während eines Reaktionszeitparadigmas separate rCBF-Maxima in 4a bzw. 4p nachgewiesen werden. Diese Studie zeigte, dass, zumindest für den Daumen und den Mittelfinger, innerhalb von BA4 eine Doppelrepräsentation besteht. Für die physiologische Bedeutung dieser beiden Areale wurde vorgeschlagen, dass während einer Greifbewegung 4a besonders für die Anfangsphase der Bewegung zuständig ist, bis die Hand das Ziel erreicht hat, 4p dagegen für die genaue Einstellung der Gelenkpositionen beim eigentlichen Greifen und Festhalten eines Objektes, insbesondere der Finger (Stepniewska *et al.* 1993). Über diese Zweiteilung hinaus gibt es möglicherweise noch weitere BA4-Subareale: Aizawa *et al.* (1990) haben im lateralen MI-Handareal ein für bilaterale Handbewegungen spezialisiertes Subareal beschrieben.

Die Möglichkeit von Subarealen innerhalb von BA4 wurde beim Affen schon seit langem immer wieder vorgeschlagen, aber nach Rizzolatti ist Area 4 beim Affen nur funktionell und in seinen thalamischen Verbindungen heterogen, aber nicht in seiner gesamten Architektur

wie beim Menschen (Vorobiev *et al.* 1998).

Die Frage, als wie somatotop MI anzusehen ist, ist nicht nur von generellem Interesse, so z. B. für das Verständnis von Reorganisationsvorgängen nach Läsionen in diesem Gebiet, sondern auch für diese Studie, da sich hier die Frage stellt, in einem wie ausgedehnten Bereich innerhalb von MI bei der Bewegung von nur *einem* Finger Aktivität zu erwarten ist.

Penfield und Welch (1937) hatten, basierend auf Beobachtungen während direkter elektrischer Stimulation des rolandischen Kortex, ihren *motorischen Homunculus* eingeführt um zu veranschaulichen, dass die einzelnen motorischen Repräsentationen von medial nach lateral in einer festen Sequenz angeordnet sind. Für die obere Extremität war diese Sequenz: Schulter – Ellenbogen – Handgelenk – Hand – Kleiner Finger – Ringfinger – Mittelfinger – Zeigefinger – Daumen. Weiterführende Studien zur MI-Somatotopie wurden unter anderem mit PET, fMRI und MEG durchgeführt (Grafton *et al.* 1991, Walter *et al.* 1992, Rao *et al.* 1995).

Auf der anderen Seite wurde in den letzten Jahren bei Primaten ein Konvergenz/Divergenz-Verhältnis von MI Neuronen zu den innervierten Muskeln gezeigt: der MI-Output von weit entfernten Neuronen konvergiert z.T. auf einzelne Hand- und Armmuskeln, so dass die einzelnen Muskeln diskontinuierlich in einem fleckigen Mosaik repräsentiert sind (Sanes & Donoghue 2000). Ferner divergiert der Output einzelner MI-Neurone oft auf mehrere Muskeln. Sogar Neurone, die gleichzeitig Muskeln der Schulter, des Ellenbogens und der Hand ansprechen, sind in MI nicht selten. Beim Affen zeigen kleine Läsionen innerhalb des Handareals keinen deutlichen systematischen lokalisatorischen Zusammenhang mit den als Folge davon von Defiziten betroffenen Fingern. Aufgrund dieser Ergebnisse wurde die Existenz einer detaillierten Somatotopie in MI in Zweifel gezogen (Sanes & Schieber 2001). Diese Hypothese, in ihrer konsequentesten Form, besagt, dass es lediglich eine grobe Somatotopie mit den Abschnitten untere Extremität – obere Extremität/Rumpf – Gesicht gibt, aber z.B. innerhalb der oberen Extremität proximale und distale Bewegungen und auch die Bewegungen der einzelnen Finger vollkommen vermischt repräsentiert sind (Schieber & Poliakov 1998).

Neue fMRT Ergebnisse zeigen, dass eine Synthese dieser gegensätzlichen Standpunkte möglich ist: die Aktivität während einer Fingerbewegung war auf mehrer „peaks“ innerhalb etwa 4 cm langen Abschnitt von MI verteilt. Die mit der Bewegung von zwei

unterschiedlichen Fingern verbundenen Aktivitäten überlappen stark. Trotzdem zeigt diese Aktivität eine Somatotopie, insofern als die Schwerpunkte der einzelnen Gesamtaktivitäten sich signifikant unterscheiden und eine geordnete Abfolge der einzelnen Finger im Sinne von Penfield und Welch bilden (Hlustik *et al.* 2001).

1.2.3 Die supplementären motorischen Areale

Oben wurde der Kontrast zwischen anteriorer und posteriorer SMA als beispielhaft für den Unterschied zwischen exekutiven und höheren motorischen Arealen beschrieben. Es hat sich gezeigt, dass beim Menschen zwischen der anterioren und posterioren SMA ein weiteres Areal strukturell und funktionell abgrenzbar ist, (bzw. dass das Areal, das früher als posteriore SMA oder „SMA proper“ bezeichnet wurde, tatsächlich aus zwei Unterarealen besteht) (Vorobiev *et al.* 1998). Grafton *et al.* bezeichnen diese drei SMA Unterareale als „caudale SMA“, „rostrale SMA“ und als „pre-SMA“ (Grafton *et al.* 1996).

Architektonisch ist die intermediäre SMA ähnlich aufgebaut wie die posteriore SMA. Nach Rizzolatti sind diese beiden Areale aus dem beim nicht-menschlichen Primaten homogenen Areal F3 hervorgegangen (als Differenzierungsschritt von einem homogenen Areal in zwei unterschiedliche Areale, ähnlich der Differenzierung von BA4 in 4a und 4p). Funktionell zeichnet sich die intermediäre SMA dadurch aus, dass sie besonders dann aktiv gefunden wird, wenn Versuchspersonen sich Bewegungen nur vorstellen ohne sie tatsächlich auszuführen (Tyszka *et al.* 1994; Stephan *et al.* 1995; Grezes & Decety 2001). Bei einfachen Bewegungsaufgaben, die typischerweise die posteriore SMA aktivieren, scheint die intermediäre SMA dagegen nicht oder nur weniger aktiviert zu werden.

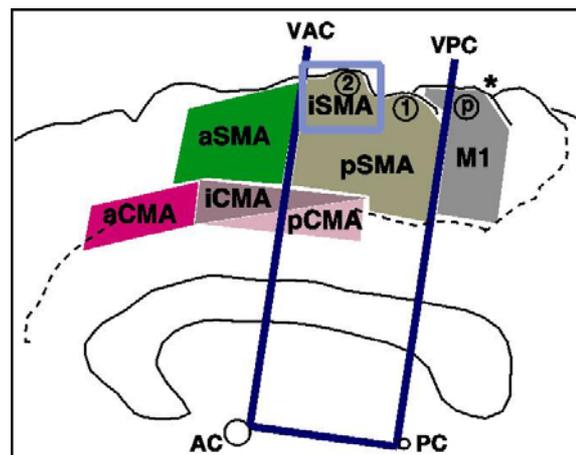


Abb. 1.3: Schema der medialen motorischen Areale, das der Beschreibung der Aktivierungen in diesem Gebiet zugrunde liegt. AC Commissura anterior, PC Commissura posterior. Die Position der VAC- und VPC-Ebenen sind durch dunkelblaue Linien markiert. Der Verlauf des S. cinguli ist durch eine gestrichelte Linie verdeutlicht. An der durch den Stern gekennzeichneten Stelle schneidet der S. centralis die Mantelkante, der hierzu erste und zweite Gyrus anterior sind durch eine 1 und eine 2 markiert. Der zweite Gyrus anterior des G. praecentralis entspricht nach Stephan *et al.* (Stephan *et al.* 1995) dem Bereich der intermediären SMA, dieser Bereich ist in einen hellblauen Kasten eingefasst.

1.2.4 Die cingulären motorischen Areale

Der cinguläre Kortex wurde ursprünglich lange fälschlicherweise zum Rhinenzephalon gerechnet, da Broca (1878) dies so vorgeschlagen hatte, obwohl er selbst diesen Vorschlag später zurücknahm (da er feststellte, dass Delphine einen besonders stark entwickelten cingulären Kortex haben, aber keinen entsprechend entwickelten Geruchssinn) (Broca 1878).

Papez (1937) beschrieb dann in dem Artikel "A proposed mechanism of emotion" (Papez 1937), aufgrund zum Teil damals bekannter und zum Teil von ihm so angenommener Verbindungen, eine hippocampo-subkortikal-kortikale-Schleife mit dem Cingulären Kortex als eine Station. Er brachte die Hypothese vor, das Cingulum sei ein für emotionale Vorgänge wesentliches kortikales Areal.

Eine motorische Funktion des cingulären Kortex wurde zuerst aufgrund seiner zytoarchitektonischen Ähnlichkeit zum motorischen BA6 vermutet (Economo & Koskinas G.N. 1925). Im Gegensatz zu MI und der SMA dauerte es aber lange, bis die elektrische motorische Erregbarkeit des cingulären Kortex beschrieben wurde (Smith W.K. 1945). Insgesamt zeigte sich dabei ein komplexes Bild von motorischen und vegetativen Effekten, die Smith als Teil eines emotionalen Ausdrucksverhaltens interpretierte.

Cinguläre Läsionsfolgen sind zwar konsistent mit einer Rolle in emotionalen und motorischen

Prozessen – aber meist nur vorübergehend (so auch der akinetische Mutismus nach bilateralen cingulären Läsionen) und insgesamt vielfältig, unspezifisch und wenig schwerwiegend. Ein spezifischeres Phänomen ist nur ein lateralisiertes Neglect-Phänomen, das nach unilateralen Läsionen des anterioren Cingulums beim Affen und nach unilateralen frontalen Läsionen beim Menschen beschrieben wurde. Die dabei auftretende "hemi-inattention" für kontralaterale sensorische Stimuli ist ein Hinweis auf eine Funktion des Cingulums in Aufmerksamkeitsprozessen.

Zusammenfassend drückt sich Devinsky zu den Funktionen des anterioren Cingulums (*Anteriores Cingulum*: der dem frontalen Kortex benachbarte Teil des Cingulums, im Gegensatz zum an den parietalen Kortex angrenzenden posterioren Teil des Cingulums) so aus: "*The functions of the anterior cingulate ... are difficult to quantify or even to describe, and have eluded the traditional 'localized lesion-behavioural correlate' approach.*" (Devinsky *et al.* 1995) Diese Unklarheiten mögen dafür verantwortlich gewesen sein, dass die cingulären motorischen Areale erst in den letzten Jahren in einer Beschreibung des motorischen Systems ihren festen Platz erhalten haben. Insbesondere vor Hintergrund der „funktionellen Dualität“ des Cingulums (Baleydier & Mauguier 1980) als Bindeglied zwischen Emotion und Motorik haben diese Areale besondere Aufmerksamkeit erhalten.

In der Tabelle 1.2 sind verschiedene funktionell bzw. anatomisch motivierte Nomenklaturen der CMA Subareale beim Menschen und Affen zusammengefasst (nach (Matelli *et al.* 1991; Picard N. & Strick 1996; Zilles *et al.* 1996). Die genaue Homologie zwischen den beim Menschen und beim Affen beschriebenen Arealen und auch die Korrelation der funktionell bzw. strukturell definierten Areale wird noch diskutiert (Picard N. & Strick 1996). Gemeinsam ist allen Ansätzen, dass sie auf eine Dreiteilung in anterior-posteriorer Richtung hinauslaufen. Dabei ist der zytoarchitektonische Trend zwischen den CMA Subarealen ähnlich dem von BA4 zu BA6 (Matelli *et al.* 1991). Die funktionelle Gegenüberstellung der anterioren und posterioren CMA (Picard N. & Strick 1996) gibt ein sehr ähnliches Bild wie für die anteriorer und posteriorer SMA: eine „anteriore cinguläre Zone“ zeigt in der funktionellen Bildgebung konsistent Aktivierung in Relation zur internen Selektion von Aspekten der Bewegung, während eine „caudale cinguläre Zone“ regelmäßig auch bei einfachen motorischen Aufgaben ohne solche kognitiven Aspekte aktivierbar ist. Das mittlere CMA Areal ist strukturell der posterioren CMA ähnlich, aber dafür verhält es sich funktionell *unähnlich* – analog zur intermediären SMA, die strukturell aber nicht funktionell der

posterioren SMA gleicht. Um die nomenklatorischen Verhältnisse zu vereinfachen und die Analogie zur SMA stärker zum Ausdruck zu bringen, haben wir für die drei cingulären motorischen Areale die Bezeichnungen anteriore, intermediäre und posteriore CMA gewählt. Diese Nomenklatur hat zudem den Vorteil, dass sie keine einseitige Zuordnung der intermediären CMA zur anterioren (wie von funktioneller Seite suggeriert) oder zur posterioren CMA (strukturell motiviert) trifft.

Tabelle 1.2: Unterteilung der cingulären motorischen Areale

Mensch		Affe		
Funktionell	Anatomisch	Funktionell	Anatomisch	
Picard&Strick	Zilles	Dum&Strick	Dum&Strick	Matelli
RCZa	cmr	CMAr	24c	24c'
RCZp	cmc2	CMAv	23c	24c
CCZ	cmcl	CMAAd	6c	24d

1.2.5 Der prämotorische Kortex

Für die Einordnung des prämotorischen Kortex in das motorische Gesamtsystem ist sein Verhältnis zum posterioren parietalen Kortex (PPC) entscheidend. Der PPC wird traditionell als die Brücke zwischen Sehsystem und Motorik betrachtet (Wise *et al.* 1997). Das Problem hierbei war jedoch, dass die „Spur“ der visuellen Information im PPC „verloren ging“, bzw. irgendwo im präfrontalen Kortex endete. So war lange nicht klar, auf welchem Weg der postulierte Brückenschlag (visuell zu motorisch) verwirklicht sein sollte. Wiesendanger (1981) muss dafür z.B. noch verschiedene Umwege konstruieren (z.B. über subkortikale Schleifen).

Ergebnisse der letzten Jahre haben hier Fortschritte erzielt, so dass man heute den Weg von V1 bis MI im Detail nachvollziehen kann: Nach Sakata (Sakata *et al.* 1997) verläuft der Hauptstrom der visuomotorischen Transformation für Handbewegungen von V1 über V3 – cIPS im caudalen S. intraparietalis – AIP im rostralen S. intraparietalis – F5 im ventralen prämotorischen Kortex und von hier nach MI.

Eine detaillierte Parzellierung des Primaten-PM in vier Hauptteile und weitere Unterareale schlägt Rizzolatti vor (Rizzolatti *et al.* 1998) und diskutiert die möglichen Homologien zum Menschen. Dabei ist die wahrscheinlichste Homologie zum anterioren Teil des ventralen Affen PM (F5) das menschliche Broca-Areal (BA44 und 45). In einem Subareal von F5, F5c, finden sich zum einen Neurone, die während bestimmter Hand- und Mundbewegungen aktiv sind, z.B. „grasping with the hand“-Neurone, „holding“- oder „tearing“-Neurone. Zum

anderen gibt es hier die berühmten „Spiegelneurone“ (*mirror neurons*), die nicht während der Ausführung von Bewegungen aktiv sind, sondern wenn der Affe eine bestimmte Bewegung beim Experimentator (oder bei einem anderen Affen) *beobachtet*. Dieses „observation/execution matching“-System ist möglicherweise die Grundlage für das im Broca-Areal verwirklichte Sprachsystem (Rizzolatti & Arbib 1998).

1.2.6 Der posteriore parietalen Kortex

Der posteriore parietale Kortex (PPC) wird durch den *S. intraparietalis* in den Lobulus parietalis superior (SPL) und inferior (IPL) unterteilt (z.T. werden die Begriffe anteriorer/posteriorer parietaler Kortex nicht konsequent gebraucht, z.B. BA40 zum anterioren parietalen Kortex gerechnet (Faillenot et al. 1997)). Im PPC finden wesentliche Schritte der visuomotorischen Transformation statt, aber auch der Verarbeitung von somatosensibel/propriozeptiven Afferenzen, insbesondere für die motorische Kontrolle (Rizzolatti *et al.* 1997). Im Gegensatz zu den frontalen motorischen Arealen ist die „Erschließung“ des parietalen Kortex weit weniger fortgeschritten – „the parietal lobe remains an uncharted region“ (Zilles 2001). Eine Vielzahl zyto- und myeloarchitektonischer Karten für den parietalen Kortex liegt vor, eine Synthese und ein Abgleich mit den Resultaten der funktionellen Bildgebung ist zurzeit noch nicht möglich. Ein grundlegendes Problem geht dabei auf die Karten des parietalen Kortex bei Mensch und Affe von Brodmann zurück. Nach Brodmann entspricht beim Affen der SPL dem zytoarchitektonischen Areal 5 und der IPL Areal 7. Im Gegensatz dazu bilden nach Brodmann beim Menschen Areal 5 und 7 zusammen den SPL, während im rostralen Teil des IPL (= *G. supramarginalis*) BA40 und im caudalen Teil (= *G. supraangularis*) BA39 liegt. Brodmann hielt BA7 beim Affen für einen undifferenzierten Vorläufer der menschlichen BAs 7, 39 und 40. BA 39 und 40 wurden dementsprechend oft als für den Menschen spezifische Areale betrachtet. Ein Hauptargument für diese Sichtweise war die (vermeintliche) Tatsache, dass IPL-Läsionen (rechts) beim Menschen einen visuellen Neglekt verursachen, beim Affen jedoch visueller Neglekt nach temporalen und nicht nach parietalen Läsionen beobachtet wird. Selbst die grobe Orientierung im parietalen Kortex wird noch weiter erschwert, da sich in aktuellen Textbüchern der Neurologie auch Schemata des menschlichen parietalen Kortex finden, in denen der SPL BA5 und der IPL BA7 entsprechen (z.B. in (Adams & Victor M. 1997), S.50). Im nächsten Abschnitt sollen eine Reihe von hilfreichen, neueren Arbeiten aufgeführt werden, die zu einer schrittweisen Klärung der parietalen Verhältnisse beigetragen haben.

Pandya und Seltzer (Pandya & Seltzer 1982) haben bei Rhesusaffen eine zytoarchitektonische Unterteilung des parietalen Kortex mit hoher Ähnlichkeit zu der von Vogt und Vogt beim Menschen vorgelegt. Umgekehrt haben Eidelberg *et al.* (Eidelberg & Galaburda 1984) eine detaillierte Parzellierung des menschlichen PPC ausgearbeitet, und folgern: „*the human parietal lobe can be parcellated into discrete areas with homologies in the monkey brain*“.

Der Kortex des G. supramarginalis (= Area 7b bei den Vogts bzw. BA40) entspricht dem *Areal PF* in der Nomenklatur von Eidelberg bzw. Rizzolatti. PF bildet seine fronto-parietale Schleife mit Areal F5c, also dem Areal, in dem sich die oben beschriebenen Spiegelneurone befinden. Beim Affen existieren auch in PF Spiegelneurone. Rizzolatti *et al.* haben vermutet, dass BA40 beim Menschen ein dem Affen homologes Spiegelsystem enthält, ausgehend von PET-Studien zur Aktivität während des passiven Beobachtens von Greifbewegungen die u.a. Aktivierung in BA40 gefunden hatten. Eine Metaanalyse von Grèzes und Decety (Grèzes & Decety 2001) hat diese Vermutung bestätigt: von allen kortikalen Arealen war BA40 am konsistentesten mit Bewegungs-Wahrnehmung assoziiert.

Bremmer *et al.* (Bremmer *et al.* 2001) haben die neuronale Grundlage von polymodaler Bewegungswahrnehmung beim Menschen mittels fMRT untersucht. Beim Affen ist das Areal VIP im S. intraparietalis spezifisch in diese Funktion involviert. Bremmer *et al.* haben ein entsprechendes Areal in der Tiefe des menschlichen S. intraparietalis gefunden, das als homolog zu VIP angesehen werden kann.

Karnath *et al.* (2001) haben reevaluiert, welche kortikalen Läsionen zu einem visuellen Neglekt führen. Im Gegensatz zu früheren Arbeiten wurden nur Patienten mit einem reinen visuellen Neglekt ohne andere, begleitende neurologische Defizite analysiert. Das Gebiet, das bei allen diesen Patienten in die Läsion einbezogen war, lag im G. temporalis sup. rechts, nicht im parietalen Kortex.

Zusammenfassend erscheint es, aufgrund dieser Ergebnisse, als gerechtfertigt, zur Orientierung im parietalen Kortex wenigstens von einer groben strukturellen und funktionellen Homologie des PPC zwischen Mensch und Affe auszugehen.

Läsionen des SPL führen zu visuomotorischer Apraxie. Läsionen des dominanten IPL führen u.a. zu sensorischer Aphasie, Alexie und Agraphie. IPL-Läsionen der nicht-dominanten Seite führen dagegen typischerweise zu Defiziten von Motivation und Aufmerksamkeit, insbesondere auch zu einem unilateraler visuellen Neglekt. Der PPC zeigt motorische elektrische Erregbarkeit, z.B. für Armbewegungen im IPL. Aufgrund dieser Beobachtungen

wurde eine motorische Funktion des PPC schon lange vermutet – aber auch bestritten. Dabei konnte nicht entschieden werden, ob motorischen Defizite nach PPC Läsionen nicht lediglich indirekte Folge von gestörten sensorischen Funktionen waren. Mattingley *et al.* haben diese Frage mittels eines ausgeklügelten experimentellen Designs neu untersucht und kommen zu der Schlussfolgerung, dass die motorischen Defizite nach IPL Läsionen über das hinausgehen, was sich durch sensorische Defizite erklären lässt (Mattingley J.B. *et al.* 1998).

Beim Affen sind Neurone in Area 5 und 7a aktiv vor und während visuell kontrollierter Armbewegungen und Sakkaden. Diese Aktivität könnte entweder visuelle Aufmerksamkeit oder aber motorische Vorgänge widerspiegeln. Snyder *et al.* (Snyder *et al.* 1997) haben von Neuronen im PPC abgeleitet, während Affen entweder eine Greifbewegung oder eine Sakkade zu einem erinnerten Zielort planten. Bei den meisten Neuronen war die Aktivität von der Art der geplanten Bewegung (Arm oder Sakkade) abhängig. Sie fassen zusammen: „*cells throughout the PPC showed motor specific responses*“.

Zusammenfassend sind diese Ergebnisse gute Belege dafür, dass im PPC „echte“, eigene motorische Funktionen lokalisiert sind.

1.3 Methodische Grundlagen

1.3.1 Übersicht

Um funktionelle Bilder von menschlicher Gehirnaktivität während einer Fingerbewegungen zu erhalten, mussten Roland *et al.* noch bei 28 Patienten die A. carotis communis punktieren und ¹³³Xe direkt in die A. carotis interna infundieren (Roland *et al.* 1980). Die Clearance des Xenon-Isotops wurde mit einer K-Kamera bestimmt, für signifikante Ergebnisse musste eine Mittelung über alle 28 untersuchten Patienten durchgeführt werden.

Die K-Kamera-Technik ist heute durch die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) ersetzt. Mit dieser Methode können mit geringen Mengen von peripher applizierten radioaktiven Kontrastmitteln auch bei einzelnen Versuchspersonen signifikante Ergebnisse erreicht werden. Da mit dieser Methode über die neurovaskuläre Kopplung vermittelte Änderungen des regionalen cerebralen Blutflusses (rCBF) gemessen werden, liegt die zeitliche Auflösung der PET bestenfalls im Bereich vieler Sekunden.

Mit der funktionellen MRT (fMRT) steht seit einigen Jahren eine neue funktionell bildgebende Methode zur Verfügung, die, wie PET, auf einem indirekten, metabolischen Nachweis neuronaler Aktivität beruht (Ogawa *et al.* 1990; Howseman & Bowtell 1999).

Gegenüber der PET hat die fMRT den Vorteil, dass keine Kontrastmittel notwendig sind und keine Belastung durch ionisierende Strahlung auftritt. Die zeitliche Auflösung der fMRT ist zwar höher als die der PET (s.u), aber immer noch zu gering, um der realen zeitlichen Dynamik neuronaler Aktivität gerecht zu werden. Auf der anderen Seite stehen mit dem EEG und MEG Methoden zur Verfügung, die die elektromagnetischen Korrelate neuronaler Aktivität direkt und mit einer zeitlichen Auflösung im ms-Bereich abbilden können. Dabei werden im EEG mit der neuronalen Aktivität assoziierte Potentialveränderungen gemessen (vor allem EPSPs im Dendritenbaum der kortikalen Pyramidenzellen), die MEG-Signale beruhen dagegen auf den intrazellulären Strömen, die mit neuronaler Aktivität einhergehen. Bei diesen Methoden ist es jedoch nicht unproblematisch, eine hohe räumliche Auflösung zu erreichen. An der Kopfoberfläche gemessenes EEG an sich hat, aufgrund der räumlichen Filterwirkung v. a. des Schädels, eine räumliche Auflösung von nur 3-5 cm (Urbano *et al.* 1996), ähnliches gilt auch für das MEG. Durch weitere Verarbeitungsschritte kann die räumliche Auflösung zwar verbessert werden, die räumliche Auflösung von PET und fMRT bleiben aber unerreicht. Will man ein räumlich und zeitlich möglichst detailliertes Bild neuronaler Aktivität erreichen, bietet es sich an, eine der metabolischen Methoden mit einer der elektrophysiologischen Methoden zu kombinieren. In den folgenden Abschnitten soll die Beziehung von EEG und fMRT zur neuronalen Aktivität dargestellt werden. Da in beiden Fällen die Beziehung zu den funktionellen Einheiten des zerebralen Kortex entscheidend ist, soll zunächst eine Übersicht über die kortikalen funktionellen Einheiten gegeben werden.

1.3.2 Kortikale funktionelle Einheiten

Setzt man neuronale Funktion gleich mit Informationsverarbeitung („computation“), dann ist die kleinste funktionelle Einheit im ZNS wahrscheinlich die chemische Synapse, die Informationen nicht nur weitergibt, sondern durch ihr nicht-lineares Verhalten auch aktiv zum Prozess der Informationsverarbeitung beiträgt (Zador 2000). Eine größere Einheit stellt das Neuron dar. Einzelne Neurone können schon für ein komplettes Verhaltensmuster verantwortlich sein, wie z.B. bei Nachtfaltern gezeigt wurde⁵. Bei Säugetieren scheinen jedoch solche Zellen („Großmutterzellen“) nicht vorzukommen. Kortikale Neurone sind beim Säugetier in „Minikolumnen“ organisiert. Eine Minikolumne ist eine Säule von 60-80 Neuronen, die sich senkrecht durch die Kortexschichten II-VI erstreckt [Mountcastle Brain

⁵ Wird ein Nachtfalter vom Sonar einer Fledermaus erfasst, lässt er sich fallen. Für dieses Verhalten ist ein einzelnes identifizierbares Neuron verantwortlich [zit. nach (Schreiber 2000)].

120, 1997]. In SI bei Affen zeigen benachbarte Minikolumnen distinkte (benachbarte) periphere rezeptive Felder [Kaas 81]. Etwa 80 untereinander stark verbundene Minikolumnen bilden zusammen eine kortikale Kolumne, die sich durch ihre physiologischen Eigenschaften deutlich von den benachbarten Kolumnen unterscheidet⁶. Im motorischen Kortex haben diese Kolumnen einen Durchmesser von etwa 300 μm , und sind durch 100 μm breite, zellarme Bereiche voneinander getrennt (Mountcastle 1997). Obwohl die einzelnen Minikolumnen eine gewisse Unabhängigkeit besitzen, wird eine Kolumne unter physiologischen Bedingungen wohl normalerweise immer als Ganzes aktiv. Kolumnen können in verschiedener Form zu Bändern, Hyperkolumnen, Makrokolumnen etc. zusammengefasst sein, die dann schließlich kortikale Felder oder Areale bilden (wie Areal 4a, 3b etc.). Nimmt man an, dass die Brodmann'schen Areale durchschnittlich drei solche Felder enthalten, kann man mit etwa 150 solchen Feldern rechnen (die dann durchschnittlich eine Größe von etwa 17 cm^2 hätten). Lewis *et al.* gehen davon aus, dass der cerebrale Kortex von Makaken zwischen 100 und 120 anatomisch unterscheidbare Felder enthält (Lewis & Van Essen 2000a; Lewis & Van Essen 2000b). Berücksichtigt man, dass man beim Menschen im Vergleich zu Makaken mit einigen zusätzlich Subarealen rechnen muss, passen diese gut zusammen.

1.3.3 Genese und Auflösung des EEG

Neuronale Aktivität ist mit Ionenverschiebungen über die Zellmembran verbunden (extra-intrazelluläre Ströme), die in ihrer Gesamtheit zu elektrischen Potentialveränderungen innerhalb des Volumenleiters (des Körpers) führen. Zum an der Kopfoberfläche gemessenen EEG können unterschiedliche Phänomene beitragen. Eine wichtige Unterscheidung im Hinblick auf die Genese des EEG ist hierbei zwischen tonischer und phasischer Aktivität zu treffen (mit einer sinnvollen Grenze im Bereich von etwa 4 Hz (Lütkenhöner 1992)).

Für die phasische Aktivität sind die Verhältnisse relativ klar, sie wird v.a. durch postsynaptischen Potentiale an den Dendriten der kortikalen Pyramidenzellen bedingt. Aktionspotentiale sind zu kurz und ihre Quellen räumlich zu ungeordnet, um wesentlich zum Oberflächen-EEG beizutragen. Um ein an der Kopfoberfläche messbares Signal zu erzeugen, muss eine große Zahl von räumlich ähnlich ausgerichteten Dendriten bzw. Neuronen synchron

⁶ Für manche Kortexareale ist eine kolumnäre Organisation noch nicht gezeigt worden, wie z.B. oben für die anteriore SMA erwähnt. Da eine Kolumne aber primär durch ihre physiologische Eigenschaft definiert ist, kann man nur sehr schwer ausschließen, dass man nur noch nicht die richtigen physiologischen Bedingungen getestet hat, um die einzelnen Kolumnen erkennen zu können.

aktiv sein. Für ein typisches evoziertes Potential sind etwa 300000 identisch ausgerichtete, aktive Dendriten notwendig. Nach einer Schätzung liegt die Nachweisgrenze für ein EEG-Signal bei etwa 5000 synchron aktiven Neuronen. Eine kortikale Kolumne besteht aus etwa 80 Minikolumnen à 90 Neuronen (s.o.), also aus etwa 7200 Neuronen. Damit läge also die Größe des kortikalen Areals, das theoretisch ein gerade noch messbares EEG-Signal erzeugen könnte, in der Größenordnung eine kleine Gruppe von kortikalen Kolumnen.

Im Gegensatz zur phasischen EEG Aktivität ist die Genese von tonischen, langsamen Potentialen – wie auch dem Bereitschaftspotential – weniger klar. Verschiedene Modelle sind vorgeschlagen worden, um das Phänomen einer über längere Zeit stabilen neuronalen Aktivität zu erklären: kreisende Erregungen („reverberatory activity“), sei es innerhalb eines „cell assembly“ oder in einer größeren Schleife (in einer „synfire chain“), oder aber intrinsische Mechanismen einzelner Neurone wie einer „Bistabilität“, die es ermöglicht, Plateau-Potentiale aufrecht zu erhalten. Diese Frage ist offen, es konnte bisher z.B. noch nicht bewiesen werden, dass kreisende Erregungen überhaupt existieren (Seung 2000).

Eine weitere offene Frage zur EEG-Genese ist, inwieweit aktive Prozesse im Dendritenbaum hierbei von Bedeutung sind. Dendriten verhalten sich nicht, wie früher angenommen, wie passive Kabel (Hausser *et al.* 2000). Dendriten verfügen über verschiedene spannungsabhängige Ionenkanäle. Aktionspotentiale, die am Axonhügel entstehen, können sich so auch zurück in den Dendritenbaum ausbreiten. Im Dendritenbaum können aber auch eigene APs generiert werden, eine Eigenschaft, die man bisher ausschließlich dem Axonhügel zugeschrieben hatte: Der „tuft“ des apikalen Dendriten von Schicht-5-Pyramidenzellen ist reich an Natrium- und Calcium-VOCs, und hier können Ca-APs de novo ausgelöst werden. Solche Vorgänge ermöglichen eine Vorverarbeitung der einkommenden Signale schon im Dendritensystem. Bisher ist nicht klar, wie diese aktiven Prozesse zur Genese von EEG und MEG beitragen (Okada *et al.* 1997).

1.3.4 Genese und Auflösung der fMRT

Die Intensität eines nuklearen Magnetresonanzsignals spiegelt die Wasserkonzentration des abgebildeten Gewebes und ist abhängig von der physikalischen und chemischen Umgebung der Wassermoleküle (Howseman & Bowtell 1999). Beim fMRT sind die Aufnahmeparameter daraufhin optimiert, den Einfluss der Desoxyhämoglobinkonzentration ([rHb]) auf das Signal zu maximieren. Die Genese und zeitliche Entwicklung von fMRT-Signalen wurde bisher v.a.

am Modell des visuellen Kortex untersucht. Wird der visuelle Kortex zu einem Zeitpunkt $t = 0$ s durch einen kurzen visuellen Reiz aktiviert, stellt man sich die wesentlichen Schritten der Genese der mit dem fMRT gemessenen Signale folgendermaßen vor:

1. Die einsetzende neuronale Aktivität führt innerhalb der ersten halben Sekunde nach Reizbeginn zunächst zu einem Anstieg von [rHb], bedingt durch den vermehrten Sauerstoffverbrauch.
2. rHb ist paramagnetisch und verursacht mikroskopische magnetische Inhomogenitäten, die zu einem lokalen Signalverlust durch ein sog. „spin dephasing“ führen. Ein Anstieg von [rHb] führt also zu mehr Signalverlust und zu einer verkürzten T2*-Relaxationszeit. Diese veränderte T2*-Relaxationszeit ist durch MRT messbar und der darauf beruhende Bildkontrast wird als blood-oxygenation-level-dependend (BOLD) Kontrast bezeichnet.
3. Nach 0,5 bis 1 Sekunde erreicht diese frühe, negative „fast response“ ihr Maximum. In der Folge wird der vermehrte Sauerstoffbedarf durch einen über die neurovaskuläre Kopplung lokal gesteigerten rCBF überkompensiert, und [rHb] fällt unter seinen ursprünglichen Wert ab. Es kommt zu einem „verminderten Signalverlust“ und zur zweiten, positiven Phase der BOLD-Antwort, die ihr Maximum 6-8 sec nach Reizbeginn erreicht.

Mit der in der vorliegenden Studie verwendeten fMRT-Technik wird die zweite, positive BOLD-Antwort gemessen.

Die physiologische Auflösung von BOLD-sensitivem fMRI ist von einer ganzen Reihe von Faktoren abhängig, u.a. vom kleinsten kortikalen Bereich mit einer unabhängig regulierbaren Gefäßversorgung. In einer theoretischen Annäherung ist das kleinste Volumen, in dem ein unabhängiger BOLD-Kontrast auftreten kann, etwa ein Kortexsegment mit 1 mm^2 Oberfläche, also in der Größenordnung einer kleinen Gruppe kortikaler Kolumnen (Schreiber 2000). Experimentelle Befunde haben eine Auflösung in einer vergleichbaren Größenordnung gezeigt: Menon *et al.* haben – möglicherweise⁷ – okuläre Dominanzkolumnen beim Menschen (kortikale Bänder mit einer Oberfläche von etwa $5\text{-}10 \times 1 \text{ mm}$) zeigen können (Menon *et al.* 1997), Kim *et al.* Iso-Orientierungskolumnen bei der Katze (Kim *et al.* 2000), Yang *et al.* eine einzelne aktive Kolumne im Barrelkortex der Ratte (Yang *et al.* 1996).

Die zeitliche Auflösung der fMRT ist abhängig von der Fragestellung: am höchsten ist sie, wenn man Antwortlatenzen in *einem Areal* bei verschiedenen Aktivierungsarten vergleicht und liegt dann im Bereich einer 100-ms-Zeitskala (Friston *et al.* 1998). Aufgrund der Trägheit

⁷ Diese Ergebnisse sind jedoch nicht unumstritten, vergl. (Logothetis 2000).

der hämodynamischen Antwort Funktion (HAF) ist sie am geringsten, wenn man dem Aktivierungsprofil eines Areals über die Zeit folgen will (nicht besser als 3-5 sec). Problematisch sind auch Vergleiche zwischen *verschiedenen Arealen*, z.B. die Fragestellung, ob vor einer Bewegung Aktivität früher in MI oder SMA auftritt, da sich die HAF für verschiedene Areale unterscheidet.

1.3.5 Physiologische Grundlagen der neurovaskulären Kopplung

Wie hängen nun die dem EEG zugrunde liegende elektrische und die der fMRT zugrunde liegende metabolische Aktivität zusammen? Die eigentliche Generierung von Aktionspotentialen verbraucht nur wenig Energie. Wichtiger sind die nach einem abgelaufenen AP notwendigen „Aufräumarbeiten“ zu sein. Nachdem z.B. Glutamat in den synaptischen Spalt ausgeschüttet worden ist, muss es durch eine aktive Wiederaufnahme in Neurone und Astrozyten von hier wieder entfernt werden. Dabei ist der Beitrag der Astrozyten dominierend, die Glutamat zu Glutamin umwandeln und an die präsynaptische Neuronenendung zurückgeben. Aufnahme von K⁺-Ionen und Regulierung des Säure-Basen-Haushalts sind weitere energiekonsumierenden Funktionen der Astrozyten. Insgesamt sind solche Prozesse für den zeitnah-aktivitätgebunden Energieverbrauch entscheidend, die an der Synapse und nicht im Bereich des Zellkörpers des Neurons auftreten. Entsprechend wurde bei Stimulation des N. ischiadicus der Ratten eine vermehrte Glc-Aufnahme in den spinalen Hinterhörnern nachgewiesen, aber nicht in den Spinalganglien.

Logothetis et al. (2001) konnten durch simultane Aufnahme von fMRT, Einzelzellaktivität und lokalen Feldpotentialen (LFP) im visuellen Kortex bei wachen Makaken die physiologische Grundlage des fMRT-Signals direkt untersuchen. Dabei zeigte sich, übereinstimmend mit dem oben Ausgeführten, dass die im fMRT gemessene Aktivität besser mit LFPs als mit Einzelzellaktivität korreliert. LFPs reflektieren synaptischen Input, während Einzelzellaktivität dem neuronalen Output entspricht.

1.3.6 Kolokalisation von EEG und fMRT

Da also sowohl EEG- als auch fMRT-Signal ihren Ursprung in synaptischen Prozessen haben, ist damit eine theoretische Grundlage gegeben, die eine gute Kolokalisation für diese beiden Methoden erwarten lässt. Experimentelle Befunde bestätigen eine hervorragende Kolokalisation von elektrophysiologischen Aktivitätsmaßen und fMRI. Prächirurgisch erstelltes fMRT des primären motorischen Kortex wurde wiederholt mit Ergebnissen von

intraoperativen Mapping mittels kortikaler Stimulation und/oder SEPs verglichen. Dabei wurden mit wenigen Ausnahmen gut konvergierende Resultate gefunden, die Übereinstimmung wurde jedoch meist nur semiquantitativ beschrieben („beide Methoden zeigten Aktivierung im selben Gyrus“) z.B. (Puce *et al.* 1995)), für eine kritische Übersicht siehe (Hill *et al.* 2000)]. Grimm *et al.* haben fMRI und EEG-basierte Quellenrekonstruktion bei SEPs verglichen, mit einem durchschnittlichen Abstand der Quellen von 9,3 mm gefunden (Grimm *et al.* 1998). Im Barreilkortex⁸ der Ratte haben Yang *et al.* eine Übereinstimmung von elektrischer Aktivität und BOLD-Antwort auf dem Niveau der einzelnen sensorischen Kolumnen beschrieben (Yang *et al.* 1996).

Auf der anderen Seite ist aber nicht klar, ob man *immer* mit einer solchen guten Kolokalisation von fMRI und elektrischer Aktivität rechnen kann. Exzitatorische und inhibitorische synaptische Inputs kosten gleichermaßen Energie, können sich aber elektrisch gegenseitig aufheben – ist es möglich, dass bei einem Gleichgewicht zwischen exzitatorischen und inhibitorischen Eingängen ein Areal elektrisch stumm bleibt, aber eine metabolische Aktivierung zeigt? Es ist bekannt, dass sich in einem Areal die Synchronisierung der einzelnen Neuronen bei konstanter Gesamtaktivität ändern kann – könnte dann u.U. durch verstärkte Synchronisierung ein EEG Signal ohne ein begleitendes fMRT-Signal generiert werden?

1.3.7 Inverse Probleme

Misst man die elektrischen Potentialverteilungen an der Kopfoberfläche und will aus diesen Messwerten die Orte, Stärken und Ausrichtungen der zugrunde liegenden elektrischen Quellen bestimmen (also eine elektrische Quellenrekonstruktion durchführen), steht man vor einem so genannten *inversen Problem* (Anger 1993, Lütkenhöner 1995). Inverse Probleme spielen z.B. in der Geographie, Seismologie und bei vielen Ingenieursproblemen eine große Rolle⁹.

Ein typisches inverses Problem ist z.B. auch, aus Messungen von Wasserbewegungen an der Meeresoberfläche die Tiefenströmungen zu rekonstruieren. Mit der elektrischen Quellenrekonstruktion des EEG hat dieses Problem gemein, dass in beiden Fällen das *direkte*

⁸ Jedes Schnurrhaar einer Ratte wird im Barreilkortex von einer einzelnen Kolumne repräsentiert, so dass hier einzelne Kolumnen selektiv aktiviert werden können.

⁹ Der in der für diese Arbeit verwendeten CURRY-Software implementierte MUSIC-Algorithmus wurde ursprünglich nicht zur Lokalisierung von Gehirnaktivität, sondern zur Sonarortung von U-Booten entwickelt.

Problem (oder Vorwärtsproblem) eindeutig lösbar ist. Das direkte Problem wäre z.B. aus einer gegebenen elektrischen Gehirnaktivität die daraus folgenden Potentiale an der Kopfoberfläche zu bestimmen. Hierfür gibt es immer eine eindeutige Lösung. Für die inversen Probleme (von den beobachteten Konsequenzen zurück zum Hintergrundprozess) ist es dagegen typisch, dass sie oft stark überdeterminiert sind, d.h. es gibt sehr viele verschiedene Lösungen, die die beobachteten Konsequenzen alle gleich gut erklären können – im Fall der elektrischen Quellenrekonstruktion gibt es unendlich viele solche „gleichgute“ Lösungen. Um den Lösungsraum einzuschränken, kommt man nicht daran vorbei, zusätzliche Bedingungen („constraints“) für eine akzeptable Lösung einzuführen, z.B. kann man als Bedingung stellen, dass alle Lösungsorte innerhalb des Kopfes liegen müssen. Man kann noch einen Schritt weitergehen und fordern, dass alle elektrischen Quellen im Gehirn liegen müssen – aber wenn man Pech hat, enthält das gemessene Signal z.B. bei einem Experiment mit einem visuellen Stimulus auch retinale Potentiale – und man erhält aufgrund eines falsch gewählten constraints ein unsinniges Ergebnis. Die Wahl der richtigen constraints ist also ein entscheidender Schritt für die elektrische Quellenrekonstruktion (und inverse Probleme allgemein).

Dabei ist für das inverse elektrische Problem a priori nicht klar, ob und unter welchen Bedingungen es überhaupt lösbar ist. Zu der Zeit, als diese Arbeit begonnen wurde, war unbestritten, dass die elektrische Quellenrekonstruktion sinnvoll lösbar ist, wenn nur ein *einzelne, nicht sehr ausgedehnte Quelle* aktiv ist, wie z.B. bei der N20 SEP Komponente. Aber schon bei zwei gleichzeitig aktiven Quellen und mehr noch bei *multiplen Quellenkonstellationen*, gingen die Meinungen über die Lösbarkeit des inversen elektrischen (und magnetischen) Problems auseinander. Lütkenhöner kam nach ausführlicher Beschäftigung mit Quellenrekonstruktionen von auditorisch evozierten Feldern zu der Schlussfolgerung, dass für den Fall multipler Quellen keine überzeugende Lösung gefunden werden konnte. Zu solchen pessimistischen Einschätzungen trugen nicht zuletzt die Ergebnisse der ersten Versuche von Quellenkonstellationen des Bereitschaftspotentials bei: trotz ähnlichen Methoden kamen verschiedene Autoren zu sehr unterschiedlichen Ergebnissen. Auf diesem Hintergrund haben Bötzel *et al.* 1996 die Meinung vertreten „*that the Bereitschaftspotential, wherever its origin may be, is not a suitable instrument to investigate the complexity of the processes underlying movement preparation and generation*“ (Bötzel & Schulze 1996).

Im Übrigen ist es interessant sich klarzumachen, dass aus der Perspektive des Gehirns auch die motorische Kontrolle ein typisches inverses Problem darstellt (Todorov 1998): von einer bestimmten Konsequenz (der gewünschten Konsequenz der motorischen Handlung) muss auf den dahinter stehenden Prozess geschlossen werden (die motorische Handlung, die eben zur gewünschte Konsequenz führt). Spezifischer handelt sich in diesem Fall um das „inverse dynamische Problem“, und genau analog zu dem oben beschriebenen inversen elektromagnetischen Problem besteht auch hier die Schwierigkeit darin, dass es für einen gewünschten Effekt (z.B. mit der Hand das Glas zu erreichen) unendlich viele mögliche Lösungen (z.B. Hand-Trajektorien) gibt.

1.3.8 Elemente der Quellenrekonstruktion

Elemente der Quellenrekonstruktion sind das *Volumenleitermodell* und das *Quellenmodell* sowie der *Quellenraum*, das grundlegende Konzept der verschiedenen Quellenmodelle ist immer der *äquivalente Stromdipol*.

Das *Volumenleitermodell* beschreibt die zwischengeschalteten anatomischen Kompartimente, die den Quellenort und den Messort trennen (also graue Substanz, weiße Substanz, Liquorraum, Hirnhäute, Schädelknochen, Kopfhaut etc.). Ein verbreitetes Volumenleitermodell ist das konzentrische Kugelmodell, insbesondere das Drei-Schalen-Modell.

Betrachtet man z.B. eine elektrisch aktive kortikale Kolumne, so trägt diese nach dem oben Ausgeführten im Wesentlichen durch die Gesamtheit der durch postsynaptische Potentiale verursachten Ströme zum an der Kopfoberfläche gemessenen EEG bei. Diese Ströme kann man als eine dreidimensionale Stromdichteverteilung im Bereich der Synapse beschreiben. Beobachtet man ein solches Gebiet (mit einer noch so komplizierte Stromdichteverteilung) jedoch aus relativ zur Ausdehnung des Areal großer Entfernung, was beim Oberflächen-EEG im Bezug auf die synaptischen Ströme sicher der Fall ist, so ist das in der Entfernung gemessene elektrische Potential mit guter Näherung beschreibbar durch einen einzigen, der ganzen Stromdichteverteilung *äquivalenten Dipol* (Lütkenhöner 1992).

Wie groß darf ein Areal werden, damit diese Näherung noch gilt? Nach Simulationen von Scherg liegt diese Grenze bei Quellenausdehnungen von etwa 2-3 cm (Scherg M. 1990), ähnlich auch (Nunez 1990)].

Basierend auf diesem äquivalenten Dipol sind verschiedene Quellenmodelle möglich. Schon bei einem einzelnen Dipol kann dieser mit unterschiedlichen Freiheitsgraden ausgestattet sein,

z.B. in Bezug auf den Ort („fixed dipol“ vs. „moving dipol“). Bei verteilten Quellenmodellen werden viele, meist äquidistante und fixe Dipole als Model der Quelle angesehen.

Der Raum, in dem sich bei einem bestimmten Quellenmodel die entsprechenden Dipole befinden (können), wird schließlich als Quellenraum bezeichnet.

1.3.9 Praktische Strategien der elektrischen Quellenrekonstruktion

Die großen Diskussionen um die richtige Strategie zur elektrischen Quellenrekonstruktion sind v.a. Diskussionen um die geeigneten „constraints“ für die Quellenrekonstruktion. Die wichtigsten üblicherweise verwendeten Constraints sind:

- *Quellentyp: handelt es sich um eine lokalisierte oder eine verteilte Quelle?*
- *Quellenanzahl-Constraints: man gibt vor, wie viele Quellen aktiv sein sollen*
- Quellenraum-Constraints, z.B: innerhalb des Kopfes, des Gehirns, der kortikalen grauen Substanz
- Symmetrie-Constraints: z.B. eine Symmetrie zur Mittellinie
- Quellenbeweglichkeit: Quellen sollen über die Zeit immer am selben Ort bleiben oder dürfen sich bewegen
- Quellenorientierung: z.B. senkrecht zum Kortex
- smoothness-constraints: in der räumlichen Quellenverteilung oder im zeitlichen Verlauf dürfen keine Sprünge vorkommen
- Constraints der maximal erlaubten Stromstärke bzw. -dichte der Quellen
- Constraints, die die Gesamtstromstärke aller Quellen limitieren (besondere Bedeutung für die Stromdichterekonstruktionen, s. u.)

Von besonderer Bedeutung sind die beiden ersten, kursiv gedruckten Punkte, da sich nach ihnen die zu wählende mathematische Methode der Quellenrekonstruktion richtet. Zusätzlich können ein oder mehrere Constraints aus der übrigen Liste verwendet werden, entsprechend vielfältig sind die möglichen Strategien der elektrischen Quellenrekonstruktion.

Ein entscheidender Punkt für die Wahl der Rekonstruktionsmethode ist die Natur der zu rekonstruierenden Quellen. EEG-Quellen können in folgende vier Kategorien eingeteilt werden (nach (Nunez 1990)):

Typ I - lokalisiert und stationär: das polarisierte Kortexareal ist nicht mehr als wenige cm groß und kann durch einen einzigen äquivalenten Dipol näherungsweise beschrieben werden (s.o.); über die Zeit bleibt der Quellenort konstant. Beispiel: Frühe SEP-Komponenten

Typ II - lokalisiert und nichtstationär: wie Typ I, die Quelle ist aber nicht an einen Ort gebunden. Beispiel: u.U. epileptische Spikes

Typ III - verteilt und stationär: wie Typ I, das polarisierte Kortexareal ist aber zu groß, um durch einen einzelnen Dipol annähernd beschreibbar zu sein. Geht man, wie oben dargestellt, davon aus, dass ein typisches kortikales Feld eine Fläche von etwa 17 cm^2 hat, so entspricht das einer Ausdehnung über mehr als 4 cm Kortex. Ist ein solches Feld als ganzes aktiv, wäre dies also ein Beispiel für eine Typ III-Quelle

Typ IV - verteilt und nichtstationär

Vor allem die Bedeutung von Typ III und Typ IV Quellen ist umstritten. Nunez geht davon aus, dass Typ IV-Aktivität im menschlichen Gehirn die Regel ist – dagegen beruht das von Scherg favorisierte und viel verwendete „spatio-temporale Dipolmodellierung“ auf der Prämisse, dass man praktisch nur mit Typ I Quellen rechnen muss.

Eine grundlegende Entscheidung für die Quellenrekonstruktion ist, ob man die Quellenanzahl vor der Rekonstruktion festlegen will, oder sie offen lässt, so dass die Ermittlung der Quellenanzahl ein Teil der Quellenrekonstruktion darstellt. Eine Quellenanzahl kann man aufgrund von physiologischem Vorwissen festlegen (z.B. bei der N20 SEP-Komponente), *oder* man kann sie durch verschiedene Verfahren vor der eigentlichen Quellenrekonstruktion zu bestimmen versuchen (z.B. durch eine principal component analysis (PCA) oder eine independent component analysis (ICA)), *oder* man kann in einem iterativen Verfahren Quellenrekonstruktionen mit verschiedenen Quellenanzahlen durchführen und nach einem bestimmten Kriterium unter diesen eine als die gültige auswählen. Die Diskussion über die Zu(ver)lässigkeit dieser Methoden hat bisher zu keinem Konsens geführt.

In der folgenden Tabelle ist die Abhängigkeit der wichtigsten Quellenrekonstruktionsmethoden (für den Fall multipler zu rekonstruierender Quellen) vom Quellentyp und von der Vorgabe der Quellenanzahl dargestellt:

	Typ I	Typ II	Typ III	Typ IV
<i>Quellenanzahl vorgegeben</i>	spatio-temporales Dipolmodellierung	moving-dipol-Modelle	cortical patches	
<i>Quellenanzahl nicht vorgegeben</i>	Stromdichteverfahren			

Tab. 1.3: Quellenrekonstruktionsmethoden in Abhängigkeit vom Quellentyp und der Vorgabe der Quellenanzahl

Beim *Multi-Dipol-Modelling* wird eine vor der Rekonstruktion bestimmte Zahl von Dipolen nach einem Näherungsverfahren solange in ihren Ortsparametern sowie in ihren Dipolorientierungen und -stärken optimiert, bis der Unterschied zwischen der aufgrund dieser Dipole vorwärts berechneten Potentialverteilung und der tatsächlich gemessenen minimal wird.

Eine besondere Form der Dipolanalyse stellt das *spatio-temporale Dipolmodell* da. Dieses von Scherg (Scherg M. 1990) eingeführte Verfahren beruht darauf, dass nicht jeder Zeitpunkt der EEG-Zeitreihe getrennt analysiert wird, sondern der zeitliche Verlauf in folgender Weise berücksichtigt wird: durch visuelle Inspektion der Daten oder z.B. eine Hauptkomponentenanalyse (PCA) wird versucht, den „einfachsten“ Zeitpunkt zu bestimmen (mit möglichst wenig aktiven Quellen). Die zu diesem Zeitpunkt mit einem Ein- oder Mehrdipolmodell gefundenen Quellen werden mit ihrem Ort und ihrer Orientierung für alle anderen Zeitpunkte beibehalten (aufgrund der Annahme, dass es sich ja um Typ I Quellen handelt), nur die Dipolstärke kann sich verändern. Sukzessive werden dann die übrigen Zeitpunkte analysiert. Dabei können für besonders „schwierige“ Situationen auch noch zusätzliche Constraints (z.B. Symmetrie-Constraints) verwendet werden.

Um verteilte Quellen zu modellieren, können anstelle von Äquivalenzdipolen ganze Dipolfelder verwendet werden (*corticale „patches“*), deren Zahl man aber vor der Rekonstruktion festlegen muss (Lütkenhoner *et al.* 1995). Praktisch spielt dieses Verfahren eine untergeordnete Rolle.

Bei den *Stromdichteverfahren* wird der gesamte Quellenraum in gleichgroße Flächen- bzw. Volumenelemente unterteilt (je nachdem, ob man einen zwei- oder dreidimensionalen Quellenraum verwendet). Jedem Element wird ein Äquivalenzdipol zugeordnet, der für die Gesamtaktivität des Elementes steht. Als Ergebnis der Rekonstruktion erhält man eine Stromdichteverteilung, lokale Maxima darin kann man als einzelne Quellen interpretieren (Wagner M. & Fuchs M. 1998; Hämäläinen M.S. & Ilmoniemi R.J. 1991). Der grundsätzliche Vorteil dieser Methode gegenüber den bisher beschriebenen Methoden besteht darin, dass sich die Zahl der aktiven Quellen (die Zahl der lokalen Maxima) als Ergebnis der Rekonstruktion ergibt, und nicht a priori vorgegeben werden muss. Auch der Quellentyp spielt hier keine Rolle – von Typ I bis IV können alle Quellentypen gleichermaßen modelliert werden. Typische Constraints bei den Stromdichteverfahren sind Beschränkungen des Quellenraums, z.B. auf die kortikale graue Substanz, Limitierungen der Gesamtstromstärke,

oder auch räumliche smoothness-Constraints (zwischen benachbarten Punkten im Quellenraum sollen keine großen Sprünge der Dipolstärken auftreten). Insbesondere Limitierungen der Gesamtstromstärke sind für Stromdichteverfahren essentiell. Der Abstand der einzelnen Äquivalenzdipole ist hier klein im Vergleich zum Abstand zu den Sensoren (z.B. 4 mm im Vergleich zu 1 – 1,5 cm), d.h. nichts hindert den Algorithmus daran, auf benachbarte Punkte Dipole mit entgegengesetzter Orientierung sehr groß werden zu lassen, da sich die von diesen beiden Dipolen erzeugten Potentiale nach dem Superpositionsprinzip linear summieren, also in diesem Fall gegenseitig praktisch aufheben. Solche sinnlosen Lösungen können dadurch unterdrückt werden, dass man von verschiedenen Lösungen, die alle die gemessenen Potentiale gleichgut erklären, die bevorzugt, die hierfür die geringste Gesamtstromstärke benötigt.

Stromdichteverfahren sind ein Beispiel für verteilte Quellenmodelle. Auf der anderen Seite werden auch die Begriffe „verteilte Funktionen“ und „verteilte Quellen“ verwendet. Wie verhalten sich diese Begriffe zueinander? Wie oben gesagt, versteht man unter einer verteilten Quelle eine Quelle, die zu groß ist, um durch einen einzigen Äquivalenzdipol darstellbar zu sein. Der Begriff „verteilte Funktion“ wird dagegen oft in einem anderen Sinn verwendet und zwar für eine Funktion, die auf einem sehr feinen Niveau (z.B. einzelner Neurone oder Kolumnen) diffus über weite Kortextbereiche verteilt ist und sich an keine anatomischen Grenzen hält (Abb. 1.3c), oder auch für eine Funktion, die auf mehrere kortikale Areale verteilt ist (Abb. 1.3b) (Fuster JM 2001). Wenn diese einzelnen Areale nicht zu groß sind, hätte man in diesem Fall also eine verteilte Funktion, aber keine verteilten Quellen, auf der anderen Seite kann man es bei einer *nicht*-verteilte Funktion (Abb. 1.3a) mit einer verteilten Quelle zu tun haben, wenn das entsprechende kortikale Areal zu groß ist, um durch einen äquivalenten Dipol repräsentiert zu werden.

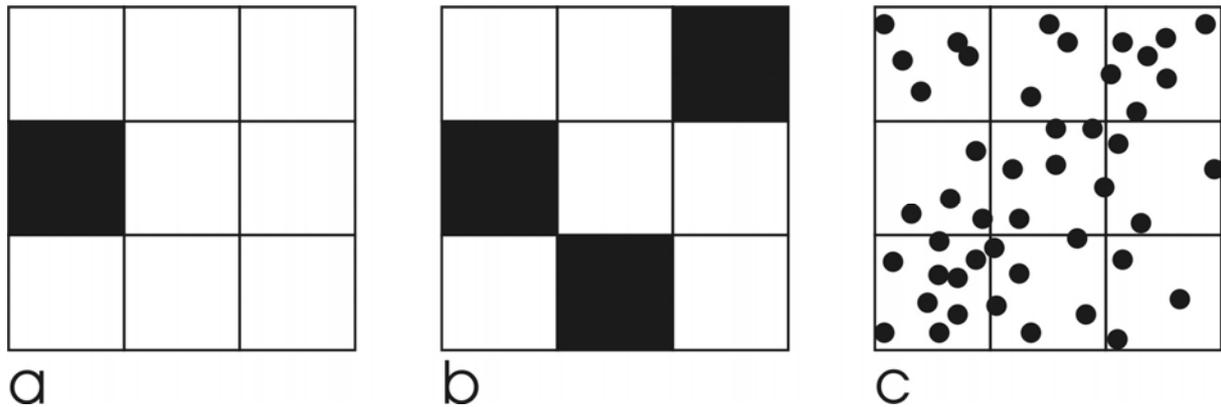


Abb. 1.3: Topographische Repräsentationsformen einer gegebenen physiologischen Funktion. Eine Funktion kann in einem einzelnen Areal lokalisiert sein (a), in mehreren getrennten Arealen (b), oder sie kann als verteilte Funktion diffus über alle anatomischen Grenzen hinweg lokalisiert sein (c).

Bei der Quellenrekonstruktion des BP ist es nicht möglich, aufgrund von physiologischem Vorwissen die Zahl der aktiven Quellen vor der Analyse festzulegen. Damit ist eine Stromdichteanalyse die Methode der Wahl.

1.4 Zielsetzung

Das Ziel der vorliegenden Doktorarbeit war die erstmalige Anwendung einer innovativen bildgebenden Methode, basierend auf einer Stromdichtequellenanalyse von hochauflösendem EEG, kombiniert mit funktioneller Kernspintomographie, mit dem Ziel, kortikale Aktivität vor und während einer entsprechend dem Bereitschaftspotential-Paradigma ausgeführten einfachen Fingerbewegung individuell und mit möglichst hoher räumlicher und zeitlicher Genauigkeit darzustellen.

2. Material und Methoden

2.1 Versuchspersonen

Sechs gesunde Versuchspersonen nahmen an den Experimenten teil, nachdem sie über das Experiment informiert worden waren und ihr Einverständnis gegeben hatten. Vier der Versuchspersonen waren männlich, zwei weiblich, ihr Alter lag zwischen 24 und 35 Jahren, (durchschnittlich 28 Jahre). Alle waren 100% rechtshändig, was durch einen modifizierten Fragebogen nach Oldfield sichergestellt wurde. Die Versuchspersonen hatten schon frühere Erfahrungen mit ähnlichen Experimenten.

2.2 Experimentelles Paradigma

Für die EEG-Experimente saßen die Versuchspersonen in einem elektrisch abgeschirmten, halbdunklen Raum. Der rechte Arm wurde auf der Armlehne in einer entspannten Position gelagert. Die ausgestreckten ersten drei Finger der rechten Hand wurden am Rand der Armlehne mit Klebeband so befestigt, dass der Zeigefinger direkt neben der Armlehne frei beweglich war, ohne diese oder einen anderen Finger zu berühren. Die Versuchspersonen wurden angewiesen, Flexionsbewegungen des rechten Zeigefingers aus völliger Entspannung heraus zu selbst gewählten Zeitpunkten auszuführen. Der Abstand zwischen den einzelnen Bewegungen sollte 12-24 Sekunden betragen. Die VP wurden angewiesen, sich in der Wahl des Bewegungszeitpunktes nicht an inneren Rhythmen wie der Atmung zu orientieren und auch nicht zwischen den Bewegungen still zu zählen. Weiter sollten sie in der Zeit vor und nach einer Bewegung jede andere willkürliche Bewegung vermeiden, insbesondere Blinzelnbewegungen, Schluckbewegungen und Kopfbewegungen und sollten den Blick auf eine vor ihnen in Augenhöhe angebrachte Leuchtdiode fixieren. Diese experimentellen Anforderungen wurden den VP ein oder zwei Tage vor dem eigentlichen Experiment erklärt und alles geübt, bis die VP die Vorgaben sicher erfüllen konnten.

Das Paradigma wurde für das fMRI Experiment leicht abgewandelt. Die Ruhe- bzw. Aktivitätsperioden im fMRT-Experiment waren jeweils 28 Sekunden lang, insgesamt wurden 4 Zyklen, jeweils bestehend aus einer Ruhe- und einer Aktivitätsperiode aufgenommen. Die Zeitabstände von 12 - 24 Sekunden, wie im EEG-Experiment, wären daher hier ungeeignet gewesen, da so nur eine bis zwei Bewegungen in einer Aktivitätsperiode möglich gewesen wären und man davon keine ausreichende BOLD-Antwort hätte erwarten können. Deshalb

wurden kürzere Abstände von etwa 3 Sekunden verwendet. Es wurde aber auch hier streng darauf geachtet, dass die Versuchspersonen die Bewegungen nicht in einem festen Rhythmus ausführten.

2.3 EEG-Ableitung und Vorverarbeitung

Das EEG wurde von 61 gleichmäßig über beide Hemisphären verteilte Ableitstellen mittels eines 64-kanäligen EEG-Systems (NeuroScan, Herndon, USA) mit einem Bandpass 0-100 Hz und einer Samplingrate von 500 Hz aufgenommen. Die übrigen Kanäle wurden dazu verwendet, das EMG des rechten Flexor digitorum longus, pars indicis, und das EOG abzuleiten. Alle Übergangswiderstände wurden unter 5 k Ω gehalten. Referenz war Cz. Die richtige Ausführung der Bewegung wurde während des Experiments permanent kontrolliert und die Zahl der verwertbaren Bewegungen festgehalten. So wurden sechs Aufnahmeblöcke von jeweils 50 nach dem während der Aufnahme gewonnenen Eindruck verwertbarer Bewegungen aufgenommen. Zwischen den Blöcken hatten die VP Gelegenheit aufzustehen und sich zu erholen, da die meisten VP die Anforderungen des Experiments, vor allem an die Konzentration als äußerst anstrengend empfanden.

Nach der EEG-Aufnahme wurden die Elektrodenpositionen und die Kopfkontur der VP mit einem 3D-Ultraschall-Lokalisierungsgerät (Zebri) bestimmt. Diese Kopfkontur wurde an die Kopfkontur aus dem strukturellen MRT mit einer automatischen Matching-Technik angeglichen und so die Registrierung der Koordinatensysteme aus den beiden Modalitäten erreicht.

Nach dem Experiment wurden zuerst Driftartefakte aus den Daten entfernt, indem automatisch ein Polynom 7. Grades an die Kurven der einzelnen Kanäle bestmöglich angepasst und subtrahiert wurde. Der EMG-Beginn der einzelnen Bewegungen wurde markiert und Epochen gebildet, die 3,5 s vor diesem Trigger und 1 s danach umfassten. Die einzelnen Epochen wurden auf Bewegungs- und Augenartefakte überprüft und die artefaktfreien Epochen arithmetisch gemittelt, wobei jeweils etwa 200-300 Epochen in diesen Mittel gingen. Als Baseline dienten die ersten 500 ms.

2.4 Quellenrekonstruktion

Zur Quellenrekonstruktion wurde eine nicht-lineare kortikale Stromdichteanalyse verwendet (corticale Stromdichte, CSD). Die so berechneten CSD-Verteilungen stellen eine Stromdichteverteilung im Kortex dar, welche die an der Kopfoberfläche gemessenen Potentiale mit einer bestimmten Genauigkeit erklären kann. Im Gegensatz zu linearen CSD-Varianten mit einer Minimierung der Quadrate der rekonstruierten Ströme (L2-Norm, minimum least squares, MNLS), bestimmt die hier verwendete Methode die regularisierte Lösung mit der minimalen Summe der absoluten Ströme (L1-Norm). Der Regularisierungsparameter α wurde entsprechend dem χ^2 -Kriterium bestimmt, das von der Annahme ausgeht, dass eine sinnvolle Varianz umgekehrt proportional zum Signal-zu-Rauschen Verhältnis der Daten ist. Diese nicht-lineare CSD-Lösungen sind fokaler und haben eine höhere räumliche Auflösung als die entsprechenden MNLS-Lösungen (Wagner M. & Fuchs M. 1998). Aufgrund des Stromdichteansatzes mussten keine Annahmen über die Zahl und Verteilung der Quellen innerhalb des Quellenraumes gemacht werden. Als Quellenraum wurden aus dem strukturellen MRT gewonnene diskretisierte Oberflächen verwendet, die die graue Substanz des Cortex cerebri repräsentierten. Zwei unterschiedliche Typen von solchen Oberflächen wurden verwendet: erstens Durchschnittsoberflächen mit etwa 4000 Quellenorten, die durch räumliches Filtern aus den segmentierten Cortices gewonnen wurden und zweitens die segmentierten Cortices selbst, mit allen individuellen Gyri, Sulci und der Fissura longitudinalis, bestehend aus etwa 15000 Quellenorten. Diese realistischen Quellenmodelle wurden insbesondere dafür verwendet, die genaue Lokalisation der Quellen in der Tiefe der Fissura longitudinalis zu bestimmen. Als Volumenleitermodelle wurden realistische drei-kompartiment Boundary Element Method (BEM) Modelle mit etwa 800 Knotenpunkten pro Kompartiment erstellt. Zur Segmentation, Erstellung der Volumenleitermodelle, Quellenrekonstruktion und Visualisierung wurde die Curry-Software (Curry 2.1.3, Philips Research, Hamburg) verwendet.

Die Schwerpunkte der einzelnen CSD Quellen wurden automatisch mit einem MatLab-Programm bestimmt. Hierzu wurde zuerst die „Berg-und-Tal-Landschaft“ der Stromdichteverteilungen entlang der Sattellinien zwischen den lokalen Maxima aufgeteilt. Lokale Maxima, die nur durch einen Punkt getrennt waren, wurden zu einem Maximum zusammengefasst, da diese hochfrequenten Schwankungen sicher als Rauschen aufzufassen sind. Der einem lokalen Maximum korrespondierende Schwerpunkt wurde aus allen Punkten

mit wenigstens 33% der Stärke dieses Maximums gebildet, des Weiteren die Summe der Beträge der Stromstärken aller dieser Punkte. Dieser Summenwert wird im Folgenden als „Quellenstärke“ bezeichnet.

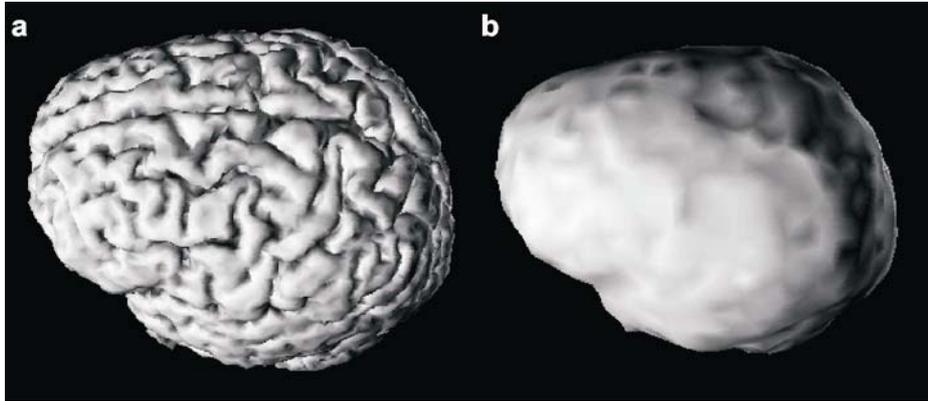


Abb. 2.1: Für die Stromdichterekonstruktion verwendete Quellenräume. a) Realistischer Kortex. b) geglätteter (räumlich low-pass gefilterter) Kortex.

Sequentielle CSD Rekonstruktionen wurden im Zeitbereich von -150ms bis +150ms in 10 ms Schritten und in der übrigen Analysezeit in 50ms Schritten vorgenommen. Diese Rekonstruktionen wurden für jeden Zeitpunkt unabhängig durchgeführt (d. h. keine temporalen Constraints). Zwischen -3000ms und -1000ms wurden zusätzlich Rekonstruktionen durchgeführt, nachdem die Rohdaten mit einem sliding-window-Filter von 200ms Breite vorbehandelt worden waren.

Aufgrund des χ^2 -Kriteriums ist die goodness of fit zwingenderweise proportional zum Signal-zu-Rauschen-Verhältnis. Daher stieg die goodness of fit im Zeitabschnitt vor der Bewegung parallel zum Signal-zu-Rauschen-Verhältnis langsam an. Im Falle der Rekonstruktionen auf dem geglätteten Kortex war die durchschnittliche goodness of fit zur Zeit der ersten nachweisbaren Aktivität vor Bewegungsbeginn 73,6% (71% bis 81%). Zur Zeit der stärksten Aktivität in MI (30-50ms nach EMG-Beginn) war die durchschnittliche goodness of fit 90,7% (von 88,8% bis 92,7%). Während der stärksten Aktivität der medialen Quellen war die durchschnittliche goodness of fit 91,2% (von 89,4% bis 93,1%). Für die Rekonstruktionen auf dem realistischen Kortex waren die Werte vergleichbar (zur Zeit der ersten nachweisbaren Aktivität vor Bewegungsbeginn: Durchschnitt 73,1%, von 71% bis 80%).

2.5 Funktionelles und strukturelles MRT

Bei den identischen Versuchspersonen wurde die kortikale Aktivität während des oben beschriebenen, an das fMRT angepassten Paradigmas, mit einem 1,5 T MAGNETOM Vision (Siemens, Erlangen) in einem zweiten Experiment untersucht. Der blood oxygenation level-dependent (BOLD) Kontrast wurde mit einer T2* sensitiven multislice Echo Planar Imaging (EPI) Pulssequenz mit $TR/TE/\alpha = 3500\text{ms} / 84\text{ms} / 90^\circ$ gemessen. Das field of view war 256x256 mm bei einer 128x128 Matrix und einer Scheibendicke von 4 mm. In jeder Messung wurden 10-12 Scheiben ohne einen Zwischenraum zwischen den Scheiben aufgenommen. So wurde eine axial 4-4,8 cm tiefe Schicht mit einer räumlichen Auflösung von 2x2x4 mm abgedeckt. Vier Zyklen mit jeweils einer Ruhe- und einer Aktivitätsperiode wurden verwendet. Jeder Zyklus dauerte 28 s und entsprach 16 „sets of images“.

Alle Experimente wurden mit einem voxel-basierten Algorithmus bewegungskorrigiert. Das erste „set of images“ wurde diente als Referenz, da es auch für die räumliche Registrierung mit dem 3D-Datensatz verwendet wurde. Um die hämodynamischen Verzögerungen auszugleichen, wurde das Ruhe/Aktivität-Muster um einen Datenpunkt (3,5 sec) verschoben. Die ersten beiden „sets of images“ wurden verworfen, da sich die Signalintensität hier noch nicht in einem steady-state befindet. Aus den in Ruhe- und Aktivitätsgruppen sortierten Messungen wurden pixel für pixel Aktivitätsverteilungen berechnet, wobei ein einseitiger Student`s T-Test aus der Paravision/XTip software (Bruker, Karlsruhe) verwendet wurde. Pixel mit einer Wahrscheinlichkeit von über 97,5% wurden in die Aktivitätsverteilung aufgenommen. Da Gruppen von „aktiven“ Pixel eher einen physiologischen Effekt repräsentieren als einzelne Pixel, wurde die Aktivitätsverteilung mit einem Cluster-Detection Algorithmus bearbeitet (5 von 3x3 Pixeln mussten „aktiv“ sein). Die Zahl von rausch-bedingt falsch-positiven Voxeln wurde dadurch auf weniger als 1/Gehirnvolumen reduziert. Der Signalverlauf wurde dann für alle verbliebenen Cluster einzeln begutachtet. Nur Cluster mit einer adäquaten hämodynamischen Verzögerung (1-3 Bilder = 3,5-10,5 sec) und einer Signaländerung von weniger als 9% wurden als durch BOLD-Kontrast, der von neuronaler Aktivität verursacht ist, bedingt angesehen, im Gegensatz zu Bewegungsartefakten ohne hämodynamische Verzögerung und Blutfluß-Artefakten in größeren Gefäßen mit einer Signaländerung von mehr als 9%.

Um die so gewonnenen Aktivierungsverteilungen in das Koordinatensystem des strukturellen MRTs zu übertragen, das auch für die CSD-Analyse benutzt wurde, wurde der erste Satz von

EP Bildern auf die 3D-Daten gematcht. Dieser erste Satz von EP Bildern ist besonders kontrastreich, da CSF und Kortex unterschiedliche Sättigungseigenschaften aufweisen. Der verwendete Registrierungsalgorithmus war ein lokales und elastisches Matching auf der Basis von trilinearen Bézier-Splines (Otte 2001). Das spline-definierende Raster hatte eine Maschengröße von 16mm x 16mm x 16mm, was zu einer Gesamtzahl von etwa 150 Kontrollpunkten im Messvolumen führt. Jeder Kontrollpunkt kann in allen drei Raumrichtungen unter elastischen Constraints re-lokalisiert werden. Dies ermöglicht eine korrekte Transformation der EPI-Bilder in die FLASH-Bilder mit Fehlergrenzen im Bereich der Pixelgröße der EPI-Bilder. Die resultierende Transformation wurde auf die Aktivitätsverteilungen angewendet.

Für das strukturelle MRT wurde ein 3D Datenset des ganzen Kopfes mit 1mm-Voxeln mit einer volumenkodierten fast low angle shot pulse sequence (FLASH) mit $TR/TE/\alpha = 40\text{ms}/6\text{ms}/40^\circ$ verwendet.

2.6 Bestimmung des S. centralis bzw. von BA 4

Der S. centralis wird oft als zweifach gebogen beschrieben, unterteilt in ein nach anterior konkaves Genu superior und ein gegensinnig gebogenes Genu inferior. Praktisch ist diese Form aber oft kaum oder gar nicht erkennbar und eignet sich nicht zur Identifikation des S. centralis (White *et al.* 1997). Eine weitere anatomische Besonderheit des S. centralis ist schon von Cunningham beschrieben worden: etwa in der Mitte seiner medial-lateralen Ausdehnung findet sich regelmäßig eine Verzahnung der beiden Wände des Sulcus, gleichzeitig wird der Sulcus an dieser Stelle vorübergehend flacher (White *et al.* 1997). In einem axialen Schnitt stellt sich diese Verzahnung am deutlichsten in einer Vorwölbung des G. paecentralis gegen den G. postcentralis dar, die einfach oder auch doppelt ausgeprägt sein kann. In mehreren Studien ist darüber hinaus gezeigt worden, dass motorische Aktivität bei Hand- oder Fingerbewegungen in diesem besonderen Bereich lokalisiert ist (Rumeau *et al.* 1994; Yousry *et al.* 1997; Puce *et al.* 1995). Yousry *et al.* bezeichnen diese Zone als “precentral knob” und als anatomisches Landmarke für das primärmotorische Handareal (Yousry *et al.* 1997).

Als zusätzliches Kriterium haben wir nach Steinmetz den medialen Beginn des S. centralis berücksichtigt. Dieser schneidet nach Steinmetz die Mantelkante als zweiter Sulcus anterior zum Ramus marginalis sulci cinguli (Steinmetz *et al.* 1989). Bei den sechs hier untersuchten Versuchspersonen hat dieses Verfahren in allen Fällen zur Identifizierung des identischen Sulcus geführt wie das “precentral knob”-Kriterium.

White *et al.* haben die genaue Ausdehnung der BA4 zytoarchitektonisch an 20 menschlichen Gehirnen untersucht (White *et al.* 1997). Die anterior Grenze von BA4 in dem hier relevanten mittleren Drittel des S. centralis lag in allen Fällen innerhalb des Sulcus, nach anterior durch eine meistens weniger als 3mm breite Übergangszone zu BA6 begrenzt. BA4 dehnte sich so typischerweise über die unteren zwei Drittel der anterioren Wand des Sulcus aus.

3. Ergebnisse

3.1 Primäres sensomotorisches Areal

Alle Versuchspersonen zeigten eine signifikante fMRT-Aktivierung im linken S. centralis, entlang des “precentral knob”. Diese anatomische Landmarke entspricht grob dem Handareal des primär-motorisches Kortex. Die fMRT Aktivierung lag in der Tiefe des S. centralis, was der Lokalisation von MI in diesem Abschnitt des S. centralis entspricht (White *et al.* 1997). Alle Versuchspersonen zeigten auch eine korrespondierende Quelle in der CSD-Verteilung, typischerweise knapp anterior zur fMRT-Aktivierung. Der durchschnittliche Abstand zwischen den Schwerpunkten der CSD-Quellen und der fMRT-Aktivierungen war 9,5 mm (von 6,7 bis 13,0mm, vgl. Tabelle 7 im Anhang). Die Orientierung der einzelnen Ströme, die in ihrer Gesamtheit die CSD-Quelle ausmachten, war tendenziell von posterior nach anterior gerichtet, wobei dies vor allem für die stärksten Ströme im Zentrum der Quelle gültig war.

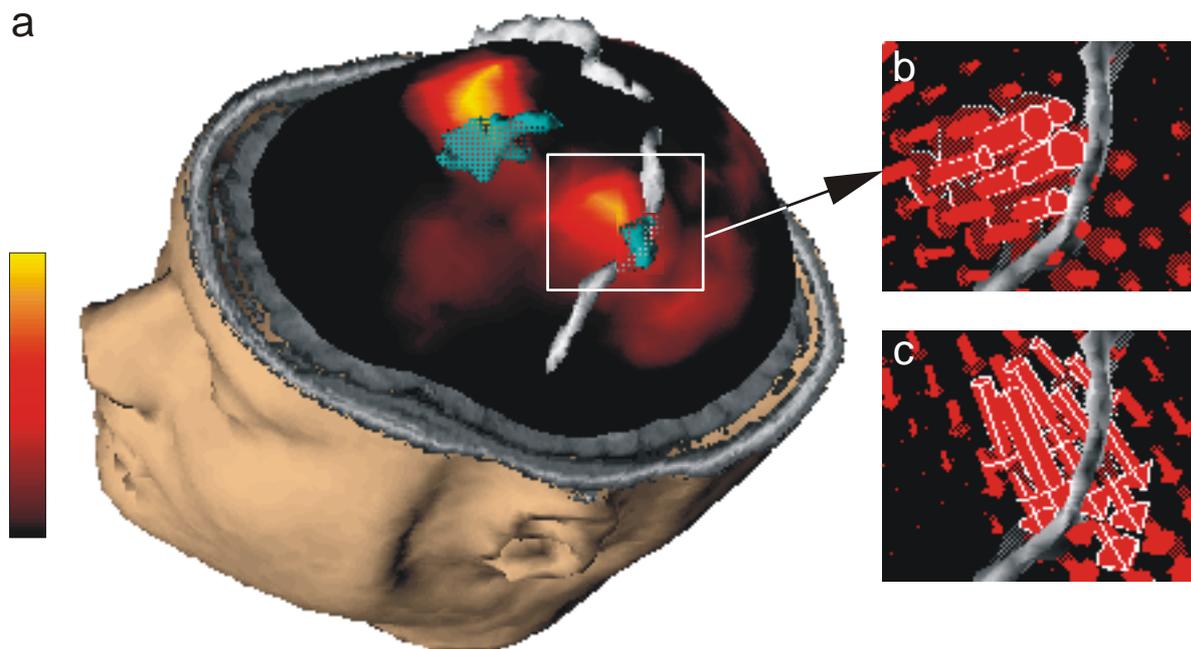


Abb. 3.1: (a) Aktivierung von SM1 kontralateral zur Bewegungsseite. Die rekonstruierte Stromdichteverteilung ist in Rot-Orange-Gelb dargestellt (Maximum gelb), fMRT-Aktivierungen in Türkis. Der Verlauf des S. centralis ist in Grau markiert. (b) und (c) Orientierung der Dipole, die der in (a) gezeigten Stromdichteverteilung zu Grunde liegen, bei EMG-Beginn (b) und 70 ms nach EMG-Beginn (c). Die Orientierung in überwiegend anteriorer (b) bzw. posteriorer Richtung (c) ist konsistent mit einer überwiegenden Aktivierung von MI bzw. SI zu diesen beiden Zeitpunkten.

In den sequentiellen CSD-Rekonstruktionen zeigte sich MI-Aktivität typischerweise zwischen 2000 und 1000 ms vor EMG-Beginn. Die Stärke der MI-Quelle stieg bis etwas 100ms vor EMG-Beginn langsam an. Etwa zu diesem Zeitpunkt setzte ein steilerer Anstieg der Quellenstärke ein, der sein Maximum zwischen 30 und 50 ms nach EMG-Beginn erreichte. Bei einer Versuchsperson (S1) war jedoch nur der phasische, zweite Teil dieser Aktivität nachweisbar.

Etwa 40ms nach EMG-Beginn begann die vorher insgesamt von posterior nach anterior gerichtete Quelle ihre Orientierung in die entgegengesetzte Richtung zu verändern. Am stärksten war die nach posterior gerichtete Komponente etwa 70 ms nach EMG-Beginn. Dies ist konsistent mit einer transienten Aktivierung von SI mit einem Maximum 70 ms nach EMG-Beginn.

3.2 Mediale motorische Areale

Alle Versuchspersonen zeigten fMRT-Aktivierung und eine korrespondierende CSD-Quelle in den medialen Motorarealen. Der durchschnittliche Abstand zwischen den jeweiligen Schwerpunkten war 9,2 mm (von 5,7 mm bis 16,3 mm). Aufgrund der Aktivierungsmuster, die sich in den beiden Modalitäten darstellten, konnten zwei Aktivierungstypen unterschieden werden. Vier der Versuchspersonen zeigten einen anterioren Typ von medialer Aktivierung. Diese Bezeichnung wurde gewählt, da dieser in diesem Fall die Aktivität überwiegend anterior der VAC-Ebene lokalisiert war, im Gegensatz zum posterioren Typ medialer Aktivierung mit Aktivität vorwiegend posterior von dieser Bezugsebene.

Für die detaillierte Beschreibung der medialen Aktivierung haben wir das deskriptive Schema verwendet, das in Abb 1.3 dargestellt ist. Dabei wird unterschieden zwischen Aktivierung im S. cinguli und Aktivierung dorsal des S. cinguli in der medialen Hemisphärenfläche, entsprechend dem Gebiet der SMA. Als grober Anzeiger für die posteriore Grenze der SMA kann die VPC-Ebene angenommen werden, während die VAC-Ebene ungefähr der zytoarchitektonischen Grenze zwischen 6a α und 6a β entspricht, wobei jedoch auch Abweichungen im cm-Bereich möglich sind (Zilles, persönliche Mitteilung). Der Abschnitt der SMA zwischen der VAC- und VPC-Ebene ist annähernd quadratisch und umfasst die intermediäre und die posteriore SMA. Für die Grenze zwischen diesen beiden Arealen ist keine spezifische Landmarke beschrieben, abgesehen davon, dass nach Stephan *et al.* intermediäre-SMA-Aktivierung im zweiten Gyrus anterior zum G. praecentralis lokalisiert ist (Stephan *et al.* 1995). Die entsprechende, in unserer Studie beobachtete Aktivierung war auch

diesem Gyrus zuzuordnen, und fiel in den anteriore, dorsalen Quadranten des zwischen VAC- und VPC-Ebene gelegenen Abschnitts.

Vier der Versuchspersonen (VP 1, 2, 5 und 6) zeigten einen *anterioren Typ medialer Aktivierung*. Am weitesten nach anterior reichte das im fMRT aktivierte Volumen in der Tiefe des S. cinguli, 24 bis 36 mm vor der VAC-Ebene in der anterioren CMA. Von hier setzte sich die fMRT-Aktivierung (kontinuierlich oder diskontinuierlich) durch die SMA bis zur Mantelkante 6-12mm hinter der VAC-Ebene in die intermediäre SMA fort. Die Gesamtausdehnung dieser fMRT-Aktivierung war typischerweise etwa 40mm. Eine Versuchsperson (S1) hatte als anatomische Variante einen S. paracinguli angelegt, in dem sich in diesem Fall auch fMRT-Aktivierung darstellte.

Der Zeitverlauf des anterioren Typs von medialer Aktivierung, wie er sich in den sequentiellen CSD-Rekonstruktionen darstellte, war charakterisiert durch:

- erste nachweisbare CSD-Quelle bei etwa -2500ms in der anterioren CMA
- eine Verlagerung der CSD-Quelle entlang der fMRT-Aktivierung von der anterioren CMA zur intermediären SMA, wobei diese bei etwa -2200ms erreicht wurde
- bei etwas -120ms fiel die CSD-Quellenstärke scharf ab, gefolgt von einem Minimum etwa bei EMG-Beginn und einem starken Maximum bei etwa +120ms.

Dieser Zeitverlauf war strikt reziprok zu MI: vor allem der Abfall der medialen Quellenstärke vor der Bewegung entsprach mit hoher Genauigkeit dem schnellen Anstieg der Stärke der MI-Quelle. Darüber hinaus spiegelte sich dieser plötzliche Abfall in den EEG-Kurven in einer vorübergehenden positiven Ablenkung, die pre-movement positivity (PMP).

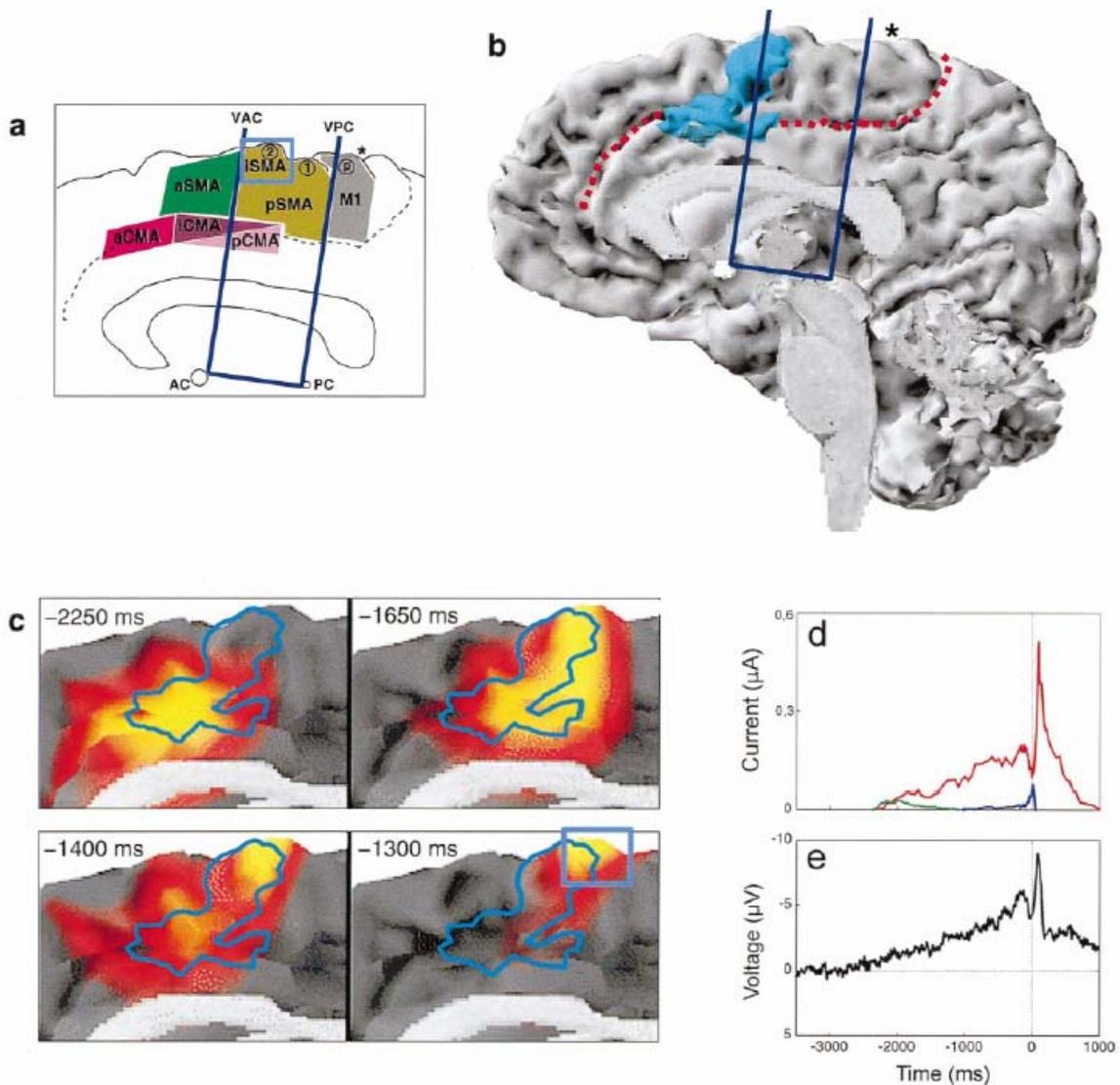


Abb. 3.2: Anteriorer Typ medialer Aktivierung (a) Schema der medialen motorischen Areale, vgl. Abb. 1.3. (b) Ausdehnung der fMRT Aktivierung bei einer Versuchsperson in türkis, S. cinguli rot gestrichelt, Position der VAC- und VPC-Ebene sowie die Verbindungslinie zwischen CA und CP in blau. (c) Zeitverlauf der korrespondierenden CSD-Quelle. Der Umriss der fMRT Quelle aus (b) ist in türkis dargestellt, CSD-Verteilungen zu verschiedenen Zeitpunkten während der Bewegungsvorbereitung in rot-gelb. Die CSD-Quelle „wandert“ entlang der Ausdehnung der fMRT-Aktivierung. (d) Zeitverläufe der CSD-Quellen über den gesamten untersuchten Zeitbereich. Gesamte mediale motorische Areale rot, anteriore CMA grün, SM1 blau. (e) EEG-Kurve an Cz der identischen Versuchsperson.

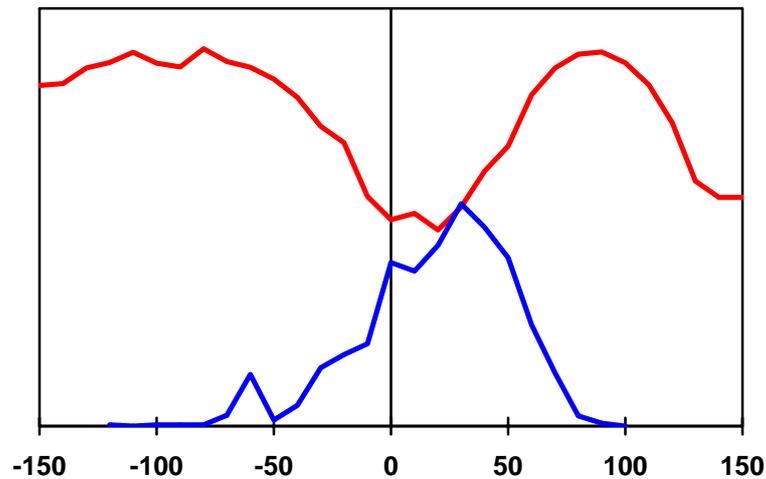


Abb. 3.3: Beispiel für den reziproken Zeitverlauf der SMA-Quelle (rot) und der MI-Quelle (blau) bei VP1. Diese VP zeigte im Gegensatz zu den übrigen VP keine langsame Phase der MI-Aktivierung, nur den schnellen Anteil mit Maximum 30 ms nach EMG-Beginn.

Zwei der Versuchspersonen (VP 3 und 4) zeigten einen *posterioren Typ von medialer Aktivierung*. Die fMRT-Aktivierung war deutlich (etwas 15 mm) hinter der VAC-Ebene lokalisiert, was nach den oben beschriebenen Kriterien der posterioren SMA entspricht. Im Gegensatz zum anterioren Typ mit seiner über eine beträchtliche Strecke verteilten Aktivität, zeigte sich beim posterioren Typ im fMRT ein kompaktes, im größten Durchmesser nicht mehr als 12mm messendes aktiviertes Volumen. Eine entsprechende CSD-Quelle konnte erst etwas bei -1800ms nachgewiesen werden und zeigte keine Aktivitätsverminderung vor Bewegungsbeginn. Dementsprechend zeigten die beiden Versuchspersonen mit posteriorem Typ von Aktivierung auch keine PMP.

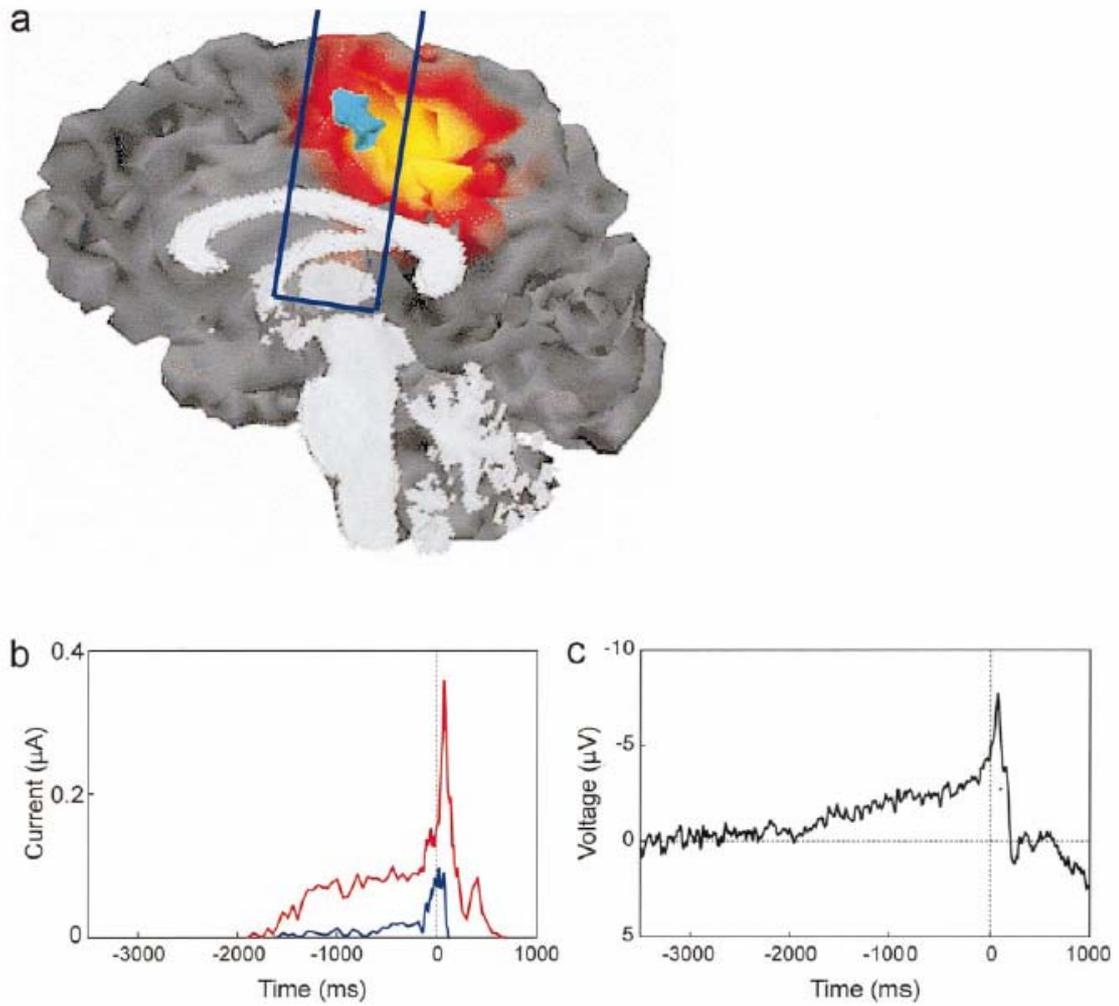


Abb. 3.4: Posteriorer Typ medialer Aktivierung. Alle Konventionen entsprechen Abb. 3.2. Die CSD-Quellen zeigte in diesem Fall keine Verschiebung des Quellenortes im Verlauf der Bewegungsvorbereitung,

3.3 IPL

Drei Versuchspersonen (S3, S5, S6) zeigten IPL-Aktivierung, jeweils in beiden Modalitäten. Das fMRT zeigte in diesen Fällen eine z.T. großvolumige Aktivierung im linken, unteren S. postcentralis, die sich in Richtung der Konvexität des G. angularis ausdehnte. Somit entsprach diese Lokalisierung am ehesten BA40.

Der durchschnittliche Abstand zwischen CSD- und fMRT-Schwerpunkten war 16,8mm (von 13,1 bis 22,5mm). Die IPL-Aktivierung trat unabhängig vom Typ der medialen Aktivierung auf, sie war in zwei Fällen mit dem anterioren und in einem Fall mit dem posterioren Typ vergesellschaftet. Die CSD-Quelle war in allen Fällen schon früher als 2000ms vor EMG-Beginn nachweisbar. Die Quellenstärke zeigte ein lokales Minimum nicht vor Bewegungsbeginn wie bei der anterioren medialen Aktivierung, sondern unmittelbar nach EMG-Beginn, etwas bei +70ms. Zu diesem Zeitpunkt war auf der anderen Seite die SI-Aktivierung maximal. Die Hauptstromrichtung der IPL-CSD-Quelle war radial.

Alle drei Versuchspersonen zeigten eine, wenn auch schwächere, CSD-Quelle im rechten IPL, eine Versuchsperson auch hier eine korrespondierende fMRT-Aktivierung.

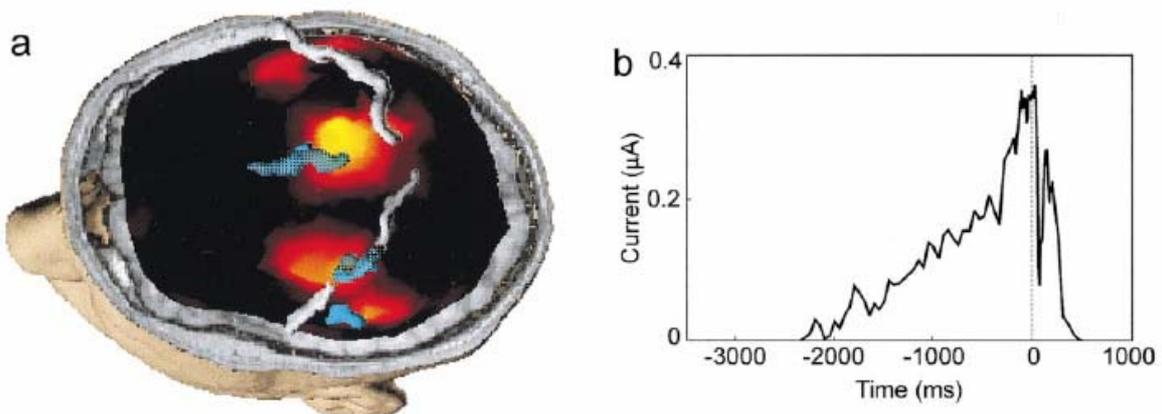


Abb. 3.5: (a) IPL-Aktivierung kontralateral der Bewegungsseite (fMRT und CSD). Eine symmetrische CSD-Quelle ist am oberen Bildrand auch für die ipsilaterale Seite erkennbar. (b) Zeitverlauf der kontralateralen CSD-Quelle.

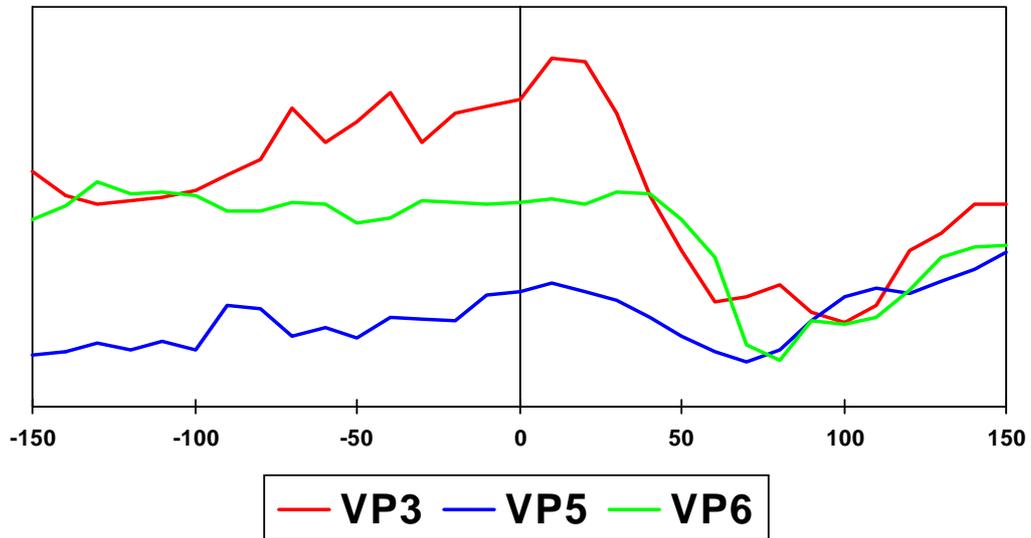


Abb. 3.6: Zeitverläufe der IPL-Quellen kontralateral zur Bewegungsseite bei den drei Versuchspersonen, die eine solche Quelle zeigten (VP3, VP5 und VP6). In allen Fällen zeigte sich ein Minimum zwischen 50 und 100 ms nach EMG-Beginn, zeitgleich mit dem Maximum der SI-Aktivität.

4. Diskussion

Im ersten Teil der folgenden Diskussion sollen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit mit denen früherer PET-, fMRI-, MEG- und EEG-Untersuchungen zum BP-Paradigma verglichen werden. Im zweiten Teil sollen die für die einzelnen motorischen Areale charakteristische zeitliche Aktivierungsverläufe, die sich als Ergebnis der Stromdichteanalysen haben darstellen lassen, funktionell interpretiert werden: es finden sich u. a. Hinweise auf spezifische funktionelle Interaktionen zwischen bestimmten beteiligten Arealen, und so ergibt sich schließlich ein Gesamtbild der individuellen „Choreographie“ kortikaler Aktivität während der hier untersuchten einfachen, motorischen Aufgabe.

4.1 Vergleich mit früheren elektrophysiologischen und funktionell bildgebenden Studien

4.1.1 PET und fMRT

In einer Reihe von PET- und fMRT-Studien wurde die kortikale und z. T. auch subkortikale Repräsentation von einfachen Fingerbewegungen untersucht, deren Ausführungszeitpunkt *nicht* durch einen äußeren Reiz vorgegeben wurden ((Roland *et al.* 1980; Shibasaki *et al.* 1993; Remy *et al.* 1994; Jahanshahi *et al.* 1995; Rao *et al.* 1995; Larsson *et al.* 1996; Seitz *et al.* 1996; Kawashima *et al.* 1996b; Jenkins *et al.* 2000), Tab. 4.1). Diese Art von Bewegungsausführung wird in den meisten Studien als “self-paced” bezeichnet, manchmal auch als “self-initiated”. Betrachtet man jedoch die verwendeten Paradigmen genauer, so stellt man fest, dass hier in den meisten Fällen in einem *festen Rhythmus* ausgeführte Bewegungen untersucht wurden. Oft wurden die Versuchspersonen vor der Messung daraufhin trainiert, dass sie einen möglichst konstanten Rhythmus beibehalten können. Dabei war die angestrebte Frequenz in den meisten Fällen relativ hoch (bis zu 2Hz).

Sadato *et al.* haben den Effekt der Bewegungsfrequenz von auditorisch getriggerten Flexionsbewegungen des rechten Zeigefingers auf rCBF-Änderungen untersucht. Dabei zeigte sich z. B. bei einer schnellen Frequenz von 2Hz insgesamt ein deutlich anderes Aktivierungsmuster als bei einer Frequenz von 0,25 und 0,5 Hz. Die verschiedenen in Tab. 4.1 aufgeführten Studien haben Bewegungsfrequenzen verwendet, die etwa im gleichen Bereich differieren (0,22 bis 1,9Hz). Folglich sind diese Studien nur bedingt untereinander vergleichbar, und auf den Fall einer „echten“ selbst-initiierten Bewegung ohne festen Rhythmus sind diese Ergebnisse nur eingeschränkt übertragbar.

In jeweils einer PET- und einer fMRT-Studie wurden nicht-rhythmische Bewegungen mit längeren Intervallen untersucht, die dem klassischen BP-Paradigma entsprechen. Die Ergebnisse von Wildgruber *et al.* (1997) werden unten im Abschnitt über ereigniskorreliertes fMRT diskutiert. Jenkins *et al.* (2000) haben in einer methodisch sehr sinnvoll konzipierten PET-Studie selbst-initiierte Zeigefingerbewegungen mit variablen Intervallen von 2 bis 7 sec mit entsprechenden, auditorisch getriggerten Bewegungen verglichen. Dabei wurden die Bewegungszeitpunkte während der selbst-initiierten Bedingung aufgezeichnet und als Triggerzeitpunkte für die zweite Bedingung verwendet. Somit war sichergestellt, dass die Gesamt-Bewegungsrate für beide Bedingungen identisch war. Während der auditorisch getriggerten Bedingung fanden sich kortikale Aktivierungen in SMI und der „kaudalen SMA“ (kaudal der VAC-Ebene). Selbst-initiierte Bewegungen führten zu zusätzlicher Aktivität in der „rostralen SMA“ (rostral der VAC-Ebene) und im dazu benachbarten cingulären Kortex sowie im dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC). Die kaudale SMA war während dieser Bedingung stärker aktiviert als während der Ausführung der auditorisch getriggerten Bewegungen. Im Ergebnissteil wurde beschrieben, dass der anterior Typ medialer Aktivität CMA und die intermediäre SMA umfasste. Besonders z.B. bei Versuchsperson 1 war auch die anteriore SMA aktiv, Versuchsperson 5 zeigte auch zusätzlich Aktivierung in der posterioren SMA. Insgesamt sind unsere Ergebnisse konsistent mit der Annahme, dass beim BP-Paradigma auch die anterior SMA involviert ist, deuten aber diesbezüglich auch auf eine beträchtliche individuelle Variabilität hin.

Ein wesentlicher Nachteil der Studie von Jenkins *et al.* (2000) besteht darin, dass hier nur Gruppen- und nicht individuelle Ergebnisse beschrieben werden. Somit sind die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit meines Wissens die erste Beschreibung der individuellen kortikalen Aktivierung beim klassischen BP-Paradigma mittels PET oder fMRI.

Ein für die vorliegende Arbeit wichtiges Ergebnis der hier diskutierten funktionell bildgebenden Untersuchungen ist, dass offensichtlich schon eine sehr einfache motorische Aufgabe, wie eine Fingerbewegung, zu Peaks von rCBF-Änderungen in allen Teilen des kortikalen motorischen Systems führen kann. Dabei wurden Peaks nicht nur in MI, PM, der SMA und CMA beschrieben, sondern auch in parietalen Arealen und im insulären Bereich. Dettmers *et al.* (1995) haben mittels PET rCBF-Veränderungen gemessen, während die Versuchspersonen mit einer durch ein Metronom vorgegebenen Frequenz von 1Hz auf die Taste einer Computer-Maus drückten. Dabei stellten sie 39 signifikante Peaks von rCBF-

Veränderungen fest. Seitz *et al.* (1996) haben während einfachen Fingerbewegungen 52 separate kortikale Aktivitätsmaxima beschrieben. Die Zahl „aktiver“ Areale in der vorliegenden Studie ist im Vergleich dazu deutlich kleiner. Wie beschrieben, wurden für beide hier verwendete Methoden jeweils nur deutliche Aktivierungen berücksichtigt. Das bedeutet, im Bezug auf unsere fMRT-Ergebnisse, dass nicht jedes einzelne aktivierte Voxel – obwohl statistisch signifikant – weiter berücksichtigt worden ist. Ähnlich wurde auch nicht jedes kleine, transiente Stromdichtemaximum als eigene Quelle betrachtet, sondern nur solche, die deutlich über dem allgemeinen Rauschniveau lagen und eine zeitliche Stabilität über mehrere hundert ms zeigten. Das Gewicht wurde also mehr auf Spezifität und weniger auf Sensitivität gelegt, was ein Grund für die hier beschriebene kleinere Zahl von Quellen/Aktivierungen darstellt. Dieses Vorgehen hatte auch einen pragmatischen Grund: zur Zeit dieser Arbeit war keine Methode verfügbar, um die statistische Signifikanz von CSD-Quellen oder von Korrelationen zwischen CCD- und fMRT-Aktivierungs-Maps zu bestimmen. Bei z.B. 50 CCD- und fMRT-Quellen hätte sich zwangsläufig die Frage gestellt, ob CCD- und fMRT-Quellen nicht nur zufälligerweise an ähnlichen Orten liegen. Eine statistische Antwort auf diese Frage wäre aber nicht möglich gewesen.

In der vorliegenden Studie zeigten vier VP im mesialen frontalen Kortex ein Aktivierungsmuster, das wir als „anterioren Typ medialer motorischer Aktivierung“ bezeichnet haben, da aktiviertes fMRT-Volumen deutlich anterior der VAC-Linie lokalisiert war. Dieser Aktivierung bildete eine streifenförmige Verteilung, die sich von anterior nach posterior schräg aufsteigend von der anterioren CMA zur intermediären SMA durch den mesialen Kortex zog. Es stellt sich die Frage, ob diese charakteristische Verteilung in früheren funktionell-bildgebenden Studien auch schon während anderer Paradigmen beobachtet worden ist. Leider wurden in vielen in Frage kommenden Studien nur die Koordinaten z.B. der maximalen rCBF-Änderung dokumentiert, so dass die räumliche Ausdehnung der Quellen nicht klar wird. In einer kleineren Zahl von Arbeiten wird die Ausdehnung der Aktivierungen aus den Abbildungen wenigstens in etwa klar. So zeigen Seitz *et al.* (1996) eine Folge von vier axialen Schnitten, die individuelle PET-Aktivierung bei mit $1,9 \pm 0,9$ Hz ausgeführten Flexions/Extensionsbewegungen des rechten Zeigefingers projiziert auf das individuelle strukturell MRT der Versuchspersonen zeigt (Seitz *et al.* 1996). Die Aktivierung beginnt frontal im S. cinguli, vor allem der rechten Hemisphäre und dehnt sich nach *posterior und dorsal* bilateral in die SMA aus (ob es sich dabei um eine kontinuierliche oder

diskontinuierliche Quelle handelt, wird jedoch nicht beschrieben). Die Ähnlichkeit zu dem hier beschriebenen anterioren Typ ist deutlich.

Larsson *et al.* (1996) zeigen eine sagittale Ansicht von PET-Aktivierung bei repetitivem Fingerbewegungen bei $0,27 \pm 0,1$ Hz. Dabei handelt es sich jedoch um Gruppenergebnisse von acht Versuchspersonen, die auf das gemittelte strukturelle MRT der acht VP projiziert wurden. Die am weitesten anterior lokalisierte Aktivierung liegt hier auch im S. cinguli anterior der VAC-Linie. Von dort dehnt sich die Aktivierung im S. cinguli nach posterior hin aus, eine Ausläufer zieht nach posterior und dorsal in die SMA, ohne jedoch die VAC-Linie zu erreichen. Diese Aktivierung zeigt also eine ähnliche Grundform wie der anteriore Typ in unserer Studie. Die geringere Ausdehnung könnte dadurch bedingt sein, dass es sich bei Larsson *et al.* (1996) um Ergebnisse aus einem Gruppendurchschnitt handelt, der die individuelle Aktivierungsausdehnung systematisch unterschätzt.

In einer weiteren PET-Studie haben Sadato *et al.* (1997) den Effekt der Bewegungsfrequenz auf auditorisch getriggerten einfachen Fingerbewegungen untersucht. Dabei wurden in den medialen Motorarealen frequenzabhängig zwei unterschiedliche Aktivierungsmuster beobachtet: bei einer niedrigen Bewegungsfrequenz fand sich Aktivität im cingulären Bereich und eine SMA-Quelle, die 6 mm hinter der VAC-Linie relative weit dorsal lokalisiert war. Bei höheren Wiederholungsfrequenzen fand sich dagegen nur eine SMA-Quelle, die im Vergleich zu der bei den niedrigeren Frequenzen beobachteten SMA-Quelle weiter posterior und weiter ventral lokalisiert war. Ersteres Aktivierungsmuster hat Ähnlichkeit mit unserem anterioren Typ, letzteres mit unserem posterioren Typ.

Tab. 4.1: PET- und fMRT Studien mit "self-paced" Fingerbewegungen.

PET		
Studie	Paradigma	aktive Areale
Roland <i>et al.</i> 1980	self-paced, Zeigefinger-Daumen Opposition gegen Widerstand, etwa 1Hz	nur SMI-c keine Akt. in der SMA
Shibasaki <i>et al.</i> 1993	self-paced, "the right thumb was repeatedly touched against the tips of all other fingers" mit etwa 2Hz	SMI-c Anterior Cingulate-c SMA-i Putamen-c
Remy <i>et al.</i> 1994	self-paced, rhythm. 0,6Hz, flexion-extension Mittelfinger	contral. SMI contral. SMA (+5 bis -15)
Jahanshahi <i>et al.</i> 1995	self-paced, rhythm 0,32 Hz $\pm 0,04$ Hz, brisk lifting of right index finger	li. Putamen li. Thalamus re BA22 li. und re Insel li. und re BA40 re. DLPFC Ant. Cing (BA24/32), (+10) li. SMI SMA (+2) li und re PM
Kawashima <i>et al.</i> 1996	self-paced, rhythm., 0,84Hz $\pm 0,11$ Hz, Daumen-Zeigefinger-Opposition re.	li. MI (2x) li PM (2x) li. SMA (-18) li middle frontal G. (2x) li. G. postcentr. li. sup. parietal (2x) li. G. angularis li Cingulate (+4) re superior frontal (2x)
Larsson <i>et al.</i> 1996	self-paced, rhythm mit 0,27 $\pm 0,1$ Hz, Mausknopf mit rechtem Zeigefinger	ant. SMA li. ant. G. cing. li. PM. li. MI li. front. Operkulum re. Insel li. G. postcentralis li. G. parahippocamp. li. G. lingualis re. G. supramarginalis li. ant. Putamen
Seitz <i>et al.</i> 1996	self-paced, rhythm., flexion-extension right index finger $1,9 \pm 0,9$ Hz	re+li MI, parietal, PM lateral, BG, cerebellum li Thalamus re+li anterior Cing. + SMA

		(0 bis -8)
Jenkins <i>et al.</i> 2000	self-paced, 0,22Hz (intervall 4,5sec, von 2 bis 7)	SMA ant. Cingulate
fMRT		
Rao <i>et al.</i> 1995	self-paced, rhythmisch	li SMI re cerebellum (dorsaler Ncl. dentatus) re G. temporalis sup. caudal SMA li. Putamen li. ventrolat. Thalamus

In der Studie von Seitz 1996 sind die Ergebnisse nicht systematisch dargestellt, z.B. wird nur erwähnt, dass der parietale Kortex bilaterale rCBF-Peaks zeigte, ohne dass klar wird, wo im parietalen Kortex diese Peaks lokalisiert sind.

Diese Beispiele zeigen, dass Aktivierungsmuster, die topographisch Ähnlichkeit sowohl mit dem hier beschriebenen anterioren wie auch mit dem posterioren Typ zeigen, auch während verschiedener anderer Paradigmen, die einfache Fingerbewegungen beinhalten, beschrieben worden sind. Dies rechtfertigt weiter, von einem anterioren und posterioren *Typ* von Aktivierung zu sprechen: möglicherweise als zwei unterschiedliche *modi operandi* der medialen Motorareale.

4.1.2 Ereignisbezogene fMRT

Während fMRT im Blockdesign bisher keine für diese Diskussion relevanten Erkenntnisse gebracht hat, die über die für das PET oben beschriebenen hinausgehen, wurde mittels ereignisbezogenem fMRT der Versuch unternommen, den zeitlichen Aktivitätsverlauf während verschiedener motorischer Paradigmen darzustellen (Wildgruber *et al.* 1997; Richter *et al.* 1997).

Wildgruber *et al.* (1997) haben das klassische BP-Paradigma mit ereignisbezogenem fMRT untersucht. Dabei wurde eine ROI im Bereich des kontralateralen SMI mit einer ROI im Bereich der SMA verglichen (die SMA wurde nicht weiter differenziert). In dieser Studie wurde eine Verzögerung der SMA-Antwort relativ zur MI-Antwort von 0,8 sec beschrieben. Wie in der Einleitung ausgeführt, ist bei solchen Ergebnissen jedoch nicht klar, ob dieser Unterschied auf einer echten sequenziellen Aktivierung beruht, oder aber auf unterschiedlichen hämodynamischen Antwortfunktionen, die auch den beobachteten Effekt erklären könnten.

Welke *et al.* (2001) haben bei selbst-initiierten, weniger aber bei auditorisch getriggerten Fingerbewegungssequenzen einen deutlichen und signifikanten Antwortlatenzunterschied der

rostraler SMA relativ zu MI beschrieben. Im Gegensatz zu den Ergebnissen von Wildgruber *et al.* (1997) lässt sich dieser Befund kaum mit unterschiedlichen hämodynamischen Antwortfunktionen erklären, und sind gute Hinweise darauf, dass wenigstens vor komplexen Fingerbewegungssequenzen in den anterioren Teilen der SMA Aktivität früher auftritt, als in der posterioren SMA und als in MI. Die Ergebnisse von Wildgruber *et al.* (1997) sind konsistent mit der Annahme, dass die Verhältnisse bei einfachen Fingerbewegungen vergleichbar sind.

Studie	Paradigma	aktivierte Areale
Wildgruber <i>et al.</i> 1997	self-paced Knopfdruck mit dem rechten Zeigefinger, Intervalle 10-15s ROIs über SMA und MI-c	li MI SMA
Richter <i>et al.</i> 1997	CNV-Paradigma	MI Aktivierung während Bewegungsvorbereitung schwächer als während -ausführung, in SMA und PM während beiden Phasen gleich
Welke <i>et al.</i> 2001	Fingertapping-Sequenz, auditorisch getriggert (EXT) und selbst-initiiert (SELF) ROIs über MIc, rostraler und caudaler SMA	<i>r-SMA</i> : 0,7 bzw. 2,0 s vor MI bei EXT bzw. SELF <i>c-SMA</i> : 0,5 bzw. 0,8 s vor MI bei EXT bzw. SELF (nicht signifikant)

Tab. 4.2: Ereignisbezogene fMRT-Studien mit motorischen Paradigmen (Auswahl).

4.1.3 Quellenrekonstruktionsstudien basierend auf MEG

Nachdem Deecke *et al.* (1982) zeigen konnten, dass mittels MEG ein dem elektrischen Bereitschaftspotential entsprechendes magnetisches Bereitschaftsfeld (BF) messbar ist (Deecke *et al.* 1982), wurde 1989 von Cheyne und Weinberger erstmalig eine Quellenrekonstruktion von solchen bewegungsbezogenen magnetischen Feldern veröffentlicht, noch bevor solche Methoden im EEG-Bereich angewendet worden waren (Cheyne & Weinberg 1989). Ein Zwei-Dipol-Modell etwa 50ms vor EMG-Beginn führte zu einer Quelle in der kontralateralen rolandischen Region und einer ipsilateralen Quelle, die jedoch bei den verschiedenen Versuchspersonen keine konsistente Lokalisation einnahm. Analyse des "movement evoked fields" etwa 100ms nach EMG-Beginn mit einem Ein-Dipol-Modell zeigte eine kontralaterale Quelle im rolandischen Bereich mit im Vergleich zu der

Quelle kurz vor Bewegungsbeginn umgekehrter Orientierung und mehr posterioren Position. Diese beiden lateralen Quellen wurden als konsistent mit Aktivität in MI bzw. SI interpretiert. Es zeigten sich keine Hinweise auf eine SMA-Quelle. Im Gegensatz zu den ein Jahr vorher von Neshige (Neshige et al. 1988a; Neshige et al. 1988b) veröffentlichten Ergebnissen intrakortikaler Ableitungen, die SMA Aktivität beginnend etwa 500 ms vor der Bewegung gezeigt hatten. Damit war also von den ersten Quellenrekonstruktionen des BPs an die Frage nicht, ob die SMA während der Bewegungsvorbereitung aktiv ist, sondern, ob sich diese Aktivität mittels magnetischer oder elektrischer Quellenrekonstruktion nachweisen lässt. Das Hauptergebnis dieser Arbeit, in Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Kristeva *et al.* 1991 (s. u.), ist also die Existenz einer Quelle im kontralateralen SMI, die durch eine Umkehr ihrer Orientierung kurz nach Bewegungsbeginn charakterisiert ist. Dieses Ergebnis hat sich seitdem vielfach bestätigt.

In folgenden Studien wurde die somatotopische Organisation von MI im MEG gezeigt (Cheyne *et al.* 1991; Kristeva-Feige *et al.* 1994), die ipsilaterale Quelle wurde dem ipsilateralen SMI-Areal zugeordnet (Kristeva *et al.* 1991), bewegungs-evozierte Felder wurden mit durch elektrische Medianusstimulation evozierten Feldern verglichen (Kristeva-Feige *et al.* 1995). MEG-Quellenrekonstruktion wurden mit PET-Daten und anatomischen MRT-Bildern kombiniert (Walter *et al.* 1992). Alle diese Arbeiten haben zur magnetischen Quellenrekonstruktion Dipol-Modelle zur Anwendung gebracht. Aus diesen MEG-Arbeiten hat sich ein reproduzierbarer Kernpunkt herauskristallisiert, der als Standard für weitere Quellenrekonstruktionen verwendet werden kann:

- *bilaterale MI-Quellen während des MF*
- *contralaterale SI-Quelle während des MEF¹⁰*

Lässt sich SMA-Aktivität im MEG nachweisen? Bei einem Patienten mit kompletter vaskulärer Läsion der rechten SMA konnte zum ersten mal eine Quelle in die SMA lokalisiert werden und zwar während des frühen BPs zwischen -1200ms und -600ms (Lang *et al.* 1991). Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass bei gesunden Versuchspersonen die SMAs beider Hemisphären gleichstark aktiv sind und sich die tangentialen Komponenten der SMA-Aktivität gegenseitig auslöschen, so dass nur die radiale Komponente im Fernfeld wirksam bleibt; für diese radialen Ströme ist das MEG jedoch nicht sensitiv und somit SMA-Aktivität

¹⁰ In der vorliegenden Arbeit zeigte nur jeweils eine Versuchsperson im EEG bzw. im fMRI eine ipsilaterale SMI-Quelle. Die Diskrepanz zu den MEG-Ergebnissen lässt sich mit einer überlegenen Sensitivität des MEG für SMI-Quellen erklären.

für das MEG unsichtbar. Diese Hypothese hat sich jedoch nicht bestätigt: in einer neueren Arbeit wurde das BP-Paradigma mit einem Ganzkopf-MEG-Gerät untersucht (143 Kanäle) (Erdler *et al.* 2000). Es zeigte sich, dass unter solchen Bedingungen und mit MEG-Geräten der neuen Generation, entgegen früheren Annahmen, eine SMA-Quelle während der Bewegungsvorbereitung im MEG nachweisbar ist. Allerdings wurde das BF nur bei einer Versuchsperson vor einer einfachen Fingerbewegung untersucht (bei weiteren fünf Versuchspersonen vor einer komplexen Bewegungssequenz). Bei dieser Versuchsperson wurden Quellen in MI beider Hemisphären und in der kontralateralen SMA identifiziert.

In den bisher genannten MEG-Studien wurden maximal drei aktive Quellen beschrieben, sie entsprechen in dieser Hinsicht also dem Stadium früher PET-Studien mit ebenfalls wenigen Aktivierungen. Eine neuere MEG-Quellenrekonstruktion des BP (Salmelin *et al.* 1995) unterscheidet sich von den vorausgegangenen Arbeiten insofern, als zum ersten Mal eine größere Zahl von Quellen modelliert wurde: es wird ein Modell mit sechs Quellen vorgeschlagen (kontra- und ipsilaterale rolandische Quellen, Quellen im kontralateralen prämotorischen Kortex, im mesialen motorischen Kortex und auch in SII), und für diese Quellen werden Verläufe über den gesamten Zeitbereich des BP gezeigt. Tatsächlich beruht diese Lösung jedoch nur auf der Analyse eines Zeitbereichs von etwa -100ms bis +400ms. Die in diesem Bereich gefundenen Quellen wurden dann auf das frühere BP übertragen, was eine zweifelhafte Technik darstellt. Eine magnetische Quellenrekonstruktion des BF beim Gesunden für den Zeitbereich früher als etwa 100ms vor Bewegungsbeginn steht, abgesehen von einer einzigen Versuchsperson (Erdler *et al.* 2000), weiterhin aus.

Tab. 4.3: MEG-Quellenrekonstruktionsstudien zum BF.

Studie	MEG-System, Quellenrekonstruktion	Quellen
Cheyne <i>et al.</i> 1989	1-Kanal-System, -50ms mit 2-Dipol- und +100 mit 1- Dipol-Modell	MI-c SI-c inkonsistente ipsilat. Quelle
Cheyne <i>et al.</i> 1991	7-Kanal-System → Ableitung nur über MI-c, 1- Dipol-Modell, nur motorfield anal.	MI-c
Kristeva <i>et al.</i> 1991	7-Kanal-System, Ableitung von mehreren Stellen, 2- Dipol-Modell für RF und MF, 1-D.M. für MEF1	MI-c MI-i SI-c
Lang <i>et al.</i> 1991	Pat. mit kompletter vasc. Läsion der rechten SMA, 7- Kanal-System, Ableitung von mehreren Stellen, 1- Dipol-Modell	SMA MI-c
Walter <i>et al.</i> 1992	PET, MRT u. MEG- Koregistration bei einer VP, 37-Kanäle, nur MEF1 analys., 1-Dipol-Mod.	SI-c
Kristeva-Feige <i>et al.</i> 1994	37-kanal-Abl. von li. Hemisph., nur MF u. MEF1 analys., single-moving- dipole	MI-c SI-c
Kristeva-Feige <i>et al.</i> 1995	25-kanal., von li. Hemisph., nur MEF1 analys., single- moving-dipole	SI-c
Salmelin <i>et al.</i> 1995	Ganzkopfgerät mit 122 Ableitungen an 61 Meßpunkten, temporospatial multi-dipol modelling, individuelle Variationen	PM-c, mehrere rolandische Quellen kontra- und ipsilateral SII-c mesialer Kortex
Erdler <i>et al.</i> 2000	143-kanäliges Ganzkopfgerät, BF vor einfacher Fingerbew. nur bei 1 VP	MI-i und MI-c SMA

4.1.4 Quellenrekonstruktionsstudien basierend auf EEG

Nachdem mit MEG (zunächst) keine SMA-Aktivität gezeigt werden konnte, lagen große Hoffnungen auf dem EEG. Da das EEG nicht nur tangentiale Quellenkomponenten erfassen kann, sondern solche beliebiger Orientierung, sollte sich die postulierte radiale SMA-Quelle auf diesem Weg nachweisen lassen. Als 1993 kurz nacheinander die beiden ersten EEG-basierten Quellenrekonstruktionsstudien über das BP veröffentlicht wurden, wurde diese Hoffnung jedoch zunächst enttäuscht (Bötzel *et al.* 1993; Toro *et al.* 1993). Sowohl Toro *et al.* (1993) als Bötzel *et al.* (1993) modellierten das BP durch Quellen in den beiden MI-Handarealen, ohne Beteiligung der SMA, Toro *et al.* (1993) beschrieben eine SMA-Aktivierung nur nach der Bewegung.

In den folgenden Jahren wurden zahlreiche weitere Lösungsvorschläge für die Quellenrekonstruktion des BP veröffentlicht, manche mit und manche ohne eine SMA-Beteiligung. MacKinnon *et al.* (1996) veröffentlichten sogar eine Quellenrekonstruktion des BP *nur* mit einer medial frontalen Quelle, ohne Beteiligung von MI. So kam es zu der Situation, dass sich grundsätzlich widersprechende Lösungsvorschläge unvermittelt nebeneinander standen, ohne dass einer dieser Vorschläge, nach objektiven Kriterien, als der „richtige“ zu erkennen gewesen wäre. Von den 10 bisher veröffentlichte elektrische Quellenrekonstruktion des BP beschreiben sechs eine SMA-Quelle, vier finden keinen Hinweis auf eine SMA-Quelle (Bötzel *et al.* 1993; Toro *et al.* 1993; Tarkka 1994; Böcker *et al.* 1994; Thatcher 1995; Mackinnon *et al.* 1996; Gerloff C. *et al.* 1996; Knosche *et al.* 1996; Praamstra *et al.* 1996). Neun dieser Arbeiten verwendeten ein Dipolfit zur Quellenrekonstruktion, nur Knösche *et al.* (1996) eine lineare Stromdichtemethode¹¹.

Dabei muss hervorgehoben werden, dass in diesen EEG-Quellenrekonstruktionen nur mediale von lateralen Quellen unterschieden und laterale Quellen mit MI bzw. mediale Quellen mit der SMA gleichgesetzt wurden, ohne dass die Genauigkeit der verwendeten Methoden eine solche Zuordnung eigentlich zuließ. Zur Zeit der frühen EEG-Quellenrekonstruktionen war es von Seiten des PET ja noch scheinbar gerechtfertigt, sich auf diese drei Areale zu beschränken. Als dann Mitte der 90er Jahre eine Reihe von PET-Studien klar zeigte, dass bei

¹¹ D. h. es werden die Quadrate der Stromstärken und nicht wie bei der nicht-linearen Stromdichterekonstruktion die Beträge der Stromstärken minimiert (letzteres führt aufgrund der Betragsbildung zu einem nicht-linearen und damit rechenaufwendigeren Minimierungsproblem). Im Vergleich zu der in dieser Arbeit verwendeten nicht-linearen Stromdichterekonstruktion besitzt diese Methode ein geringeres Auflösungsvermögen und führt zu weniger fokalen Ergebnissen.

einfachen Finger- und Handbewegungen eine Vielzahl von Arealen über SMI und SMA hinaus aktiv werden, wurde längere Zeit kein weiterer Versuch einer elektrischen Quellenrekonstruktion des BP publiziert¹². Es war klar geworden, dass man bisher ein zu einfaches Quellenmodell verwendet hatte, und Angesichts einer großen und nicht genau bekannten Zahl von Quellen mussten die bisher dominierenden Methoden der Dipolanalysen als problematisch eingestuft werden.

Tab. 4.4: EEG-Quellenrekonstruktionsstudien

Studie	Quellenrekonstruktionsmethode	Quellen
Bötzel <i>et al.</i> 1993	Dipol	SMI i+c
Toro <i>et al.</i> 1993	Dipol	SMI i+c SMA (nur für MEPs)
Tarkka <i>et al.</i> 1994	Dipol	SMI-c SMA
Böcker <i>et al.</i> 1994	Dipol	SMI i+c
Thatcher <i>et al.</i> 1995	Dipol	SMI-c SI-i
Scherg re-analysiert Bötzel	Dipol	zusätzlich SMA
MacKinnon <i>et al.</i> 1996	Dipol	medial frontaler Kortex
Knösche <i>et al.</i> 1996	linear CCD	MI-c SMA ant. von SMA
Praamstra <i>et al.</i> 1996	Dipol	MI-c MI-i SI-c SMA
Gerloff <i>et al.</i> 1996	Dipol	MI SI

¹² Zwischen 1993 und 1996 wurden 10 solche Arbeiten veröffentlicht, von 1996 bis zur Veröffentlichung der vorliegenden Arbeit unseres Wissens keine einzige elektrische BP Quellenrekonstruktion.

Die vorliegende Arbeit unterscheidet sich von den beschriebenen früheren EEG-Quellenrekonstruktionen in einer Reihe methodisch wichtiger Punkte:

- höhere Zahl von EEG-Kanälen
- Vorverarbeitung der Messdaten (sliding-average-Filter)
- Verwendung eines realistischen BEM-Volumenleitermodells
- individuelles MRT als anatomische Referenz
- nicht-lineare Stromdichterekonstruktion ohne *a priori* Annahmen
- Koregistrierung mit fMRT

Insbesondere für die früheste Phase des BPs waren Quellenrekonstruktionen ohne den hier in diesem Zeitbereich verwendeten, breiten sliding-average-Filter, der zu einer deutlichen Verbesserung des Signal-zu-Rauschen-Verhältnisses führte, nicht möglich. Keine der oben zitierten EEG-Studien hat ein solches Verfahren verwendet. Mittels dieser Methodik konnte hier eine gegenüber früheren elektrischen Quellenrekonstruktionen des BPs größere Zahl von Quellen gezeigt werden. Diese Zahl ist aber immer noch klein, im Vergleich zu den bis zu 50 im PET beschriebenen kortikalen Quellen.

Da MI und SI in unmittelbarer räumlicher Nachbarschaft lokalisiert sind, ist nicht zu erwarten, dass bei gleichzeitiger Aktivität in MI und SI diese Quellen mittels Quellenrekonstruktion auflösbar sind. Da der Cortex, der SI bildet, jedoch gerade entgegengesetzt zu MI orientiert ist, haben auch die hier generierten Ströme eine zu MI annäherungsweise um 180° gedrehte Orientierung. Demnach kann die Orientierung der „Gesamtquelle“, die sich aus MI und SI zusammensetzt, als Hinweis darauf verwendet werden, ob zu einem bestimmten Zeitpunkt die Aktivität in MI überwiegt (mit einer resultierenden Orientierung von posterior nach anterior), oder in SI (resultierende Orientierung umgekehrt von anterior nach posterior).

4.1.5 Laplacian-Schätzungen

Die bisher beschriebenen magnetischen und elektrischen Quellenrekonstruktionen sind Lösungen des elektromagnetischen inversen Problems. Laplacian-Schätzungen (Laplacian-Estimates) stellen eine alternative Form der Analyse von EEG-Potentialverteilungen dar, die auch die Identifizierung von „Quellen“ ermöglicht, ohne jedoch das elektromagnetische inverse Problem zu lösen. Die Laplacian-Methode bewirkt ein Deblurring, bzw. Fokussierung, der EEG-Maps, und dadurch eine höhere räumliche Auflösung. Laplacians benötigen keine Constraints, insbesondere muss die Zahl der aktiven Quellen nicht

vorgegeben werden, wie auch bei der Stromdichterekonstruktionen. Die Ergebnisse von Laplacian-Estimates werden auch als „current source density maps“ bezeichnet, was zu Verwechslungen mit den current density maps als Ergebnis der Stromdichterekonstruktionen führen kann. Bei beidem handelt es sich aber um völlig verschiedene Arten von Analyseergebnissen. Dennoch sollen Laplacian-Estimates hier getrennt behandelt werden, da sie einen eigenen Analysetyp darstellen. EEG-Studien, die Laplacian-Estimates verwenden, sind in Tab. 5 zusammengefasst (Urbano *et al.* 1996; Urbano *et al.* 1998; Cui *et al.* 1999; Babiloni *et al.* 1999). Wie aus dieser Zusammenstellung hervorgeht, decken sich die mittels Laplacian-Estimates bestimmten Quellen des BP im Wesentlichen mit denen früherer PET- und EEG-Studien.

Interessant wären vor allem die genauen Zeitverläufe der verschiedene Quellen, da, wie oben beschrieben, hierfür Daten von MEG- und EEG-Quellenrekonstruktionen vor allem für das besonders interessante frühe BP/BF bisher weitgehend fehlten. Leider tragen auch die beschriebenen Laplacian-Analysen zu dieser Frage bisher wenig bei: In den Studien von Urbano und Babiloni wurden die Daten nicht DC, sondern mit einem Bandpass-Filter aufgenommen, so dass über die früher, langsamen Komponenten des BP keine sicheren Aussagen möglich sind.

Tab 4.5: EEG-Studien mit Laplacian-Estimates

Urbano <i>et al.</i> 1996 Urbano <i>et al.</i> 1998	128 Kanäle, Aufnahme nicht DC sondern 0.1-100 Hz Bandpass Mittelfinger-Extensionen re mit 6-20 sec Intervall, bei Urbano 1998 zusätzlich Bewegungen li und bilateral	SMI-i und -c PM-i und -c zwei mesiale Quellen
Cui <i>et al.</i> 1999	64 Kanäle DC re Index-Extension, 7-15 sec Intervall Analyse nur von 3 ausgewählten Zeitpunkten und von zwei ROIs frontomedial und über dem Bereich des linken SMI-Handareals	<i>zwischen -1,6/-1,5 sec:</i> 7/17 VP mesiale Quelle, 3/17 MIc, 3/17 mesial und MIc, 1/17 weder noch <i>zwischen -0,6/-0,5 und -01/0 sec:</i> 13/17 mesiale Quelle, 10/17 MIc
Babiloni <i>et al.</i> 1999	128 Kanäle, Aufnahme nicht DC sondern 0.1-100 Hz Bandpass Mittelfinger-Extensionen re mit 6-20 sec Intervall	SMIc und -i SMA Posterior parietal (Area5, bei Elektrode PZ)

Cui *et al.* (1999) haben nicht den gesamten frühen Zeitbereich, sondern nur einen 0,1 sec langen Ausschnitt des frühen BPs analysiert.

Ein wesentliches Ergebnis der Laplacian-Analysen des BP ist, dass sich hier klar zeigt, dass ohne eine *a-priori* Beschränkung der Quellenzahl eine ganze Reihe von aktiven Quellen (hier bis zu sieben) gefunden werden können, im Gegensatz zu der keinen Quellenzahl in früheren EEG-Dipol-Quellenrekonstruktionen. Die genaue Zuordnung der Lapacian-Quellen zu anatomischen Arealen ist jedoch problematisch: Urbano *et al.* (1996) gehen von einer Lokalisationsgenauigkeit von 2-3 cm aus, was z.B. die Unterscheidung von primär- und prämotorischen Quellen oder SMA von CMA schwierig macht.

4.1.6 Invasive elektrische Ableitungen

Das BP-Paradigma und ähnliche einfache motorische Aufgaben sind wiederholt mit verschiedenen invasiven elektrischen Ableitungsverfahren untersucht worden. Nicht selten werden diese Ergebnisse als Goldstandard angesehen, an dessen Gültigkeit keine echten Zweifel bestehen können, schließlich handelt es sich um direkte Messungen, es sind keine Quellenrekonstruktionen oder andere fehleranfällige Analysemethoden notwendig. Demgegenüber müssen folgende Punkte beachtet werden:

- Alle intrakraniellen Aufnahmen stammen von Epilepsiepatienten. Da diese Ableitungen primär der Suche epileptischer Foci dienen, konzentrieren sie sich gerade auf die kortikalen Areale, in denen man bei den jeweiligen Patienten besonders mit pathologischen Veränderungen rechnen muss. Es ist wenig darüber bekannt, wie solche pathologischen Veränderungen und krankheitsbedingte funktionelle Reorganisation die hier interessierenden Ergebnisse beeinflussen. Manche der Ableitungen stammen aus der unmittelbaren Umgebung epileptogener Läsionen (z.B. ein Gliom bei Patient 1 bei Yazawa *et al.* (2000)), und es ist anzunehmen, dass viele der Patienten zum Zeitpunkt der Experimente unter antiepileptischer Medikation standen.
- Subdurale Grid-Elektroden, wie sie in vielen Studien verwendet worden sind, sind hauptsächlich für das direkt unter ihnen gelegene Stück Kortex sensitiv. Typischerweise haben diese Elektroden einen Durchmesser von 3 mm und sind mit Abständen von 10 mm angeordnet. Das bedeutet, dass die Aufnahmen im Bereich der Grid-Elektroden nur von etwa 7% der kortikalen Oberfläche stammen. Damit besteht ein sampling-Problem: es ist nicht klar, wie repräsentativ die aufgenommenen Messwerte für den gesamten Kortex im Bereich der Grids sind.
- Für intrakranielle Aufnahmen verwendete rostfreie Stahlelektroden sind für die Aufnahme

von langsamen DC-Potentialen wie im Fall des BPs nicht optimal (Ikeda *et al.* 1995). Obwohl für die Aufnahmen niedrige lowpass-Frequenzen verwendet wurden (z.B. 0,016 bei Ikeda *et al.* (1995)), war der effektive Grenzwert wahrscheinlich höher. Langsame Potentialveränderungen können somit verloren gehen.

Ergebnisse invasiver elektrischer Ableitungen müssen also auch mit Vorbehalten interpretiert werden, insbesondere wenn sie mit Oberflächen-EEG-Messungen bei Gesunden Versuchspersonen verglichen werden, die ihren Ursprung in der elektrischen Aktivität des *gesamten* aktiven kortikalen Arealen haben und meist als echte DC-Potentiale mit entsprechend geeigneten Elektroden aufgenommen werden.

Tab. 6: Invasive EEG-Ableitung beim BP-Paradigma und ähnlichen einfachen motorischen Aufgaben.

Goldring <i>et al.</i> 1972	Einzellableitungen, Handschluss auf Befehl (u.a.), 5 Pat.	MI-Akt. vor EMG-Beginn (Zeit nicht klar) bei ipsi- und kontralateraler Bewegung
Lee <i>et al.</i> 1986	Subdurale Elektroden, BP- Paradigma Zeigefinger, SI bei 3 Pat., von MI bei 1 Pat.	MRP < 100 ms vor EMG in MI und SI, nur bei kontralateraler Bewegung
Neshige <i>et al.</i> 1988	Epi- und subdurale Elektroden, BP-Paradigma Mittelfinger, lat. fronto-parietaler Kortex, bei 1 Pat auch epidurale Elektrode li SMA	Onset contral. SMI -1240±420 ms ipsilat. SMI etwa -500 ms li SMA etwa -500 ms und mit kleinerer Amplitude als in SMI
Ikeda <i>et al.</i> 1992	Epi- und subdurale Elektroden SMA, BP-Paradigma mit Finger-, Fuß- und Zungenbewegungen und Vokalisation, 2 Pat.	MRPs somatotop kontral. SMA, Fingerbew: MRPs ab -1100 bis -500 ms, <i>Zeitverlauf und Amplitude ähnlich wie von Neshige für MI beschrieben</i>
Ikeda <i>et al.</i> 1993	Subdurale Elektroden SMA, BP- Paradigma mit Finger- bzw. Fußbewegungen bei 2 bzw. 1 Pat., Vergleich mit Serien von 5 schnellen (1Hz) Bew. des gleichen Fingers	BP in SMA bei Fingerbewegungen ab -1200 bzw -1500 ms, Ergebnisse von 1992 bestätigt BPs vor Bewegungs-Serie nicht größer oder länger als vor einzelnen Fingerbewegungen
Rektor <i>et al.</i> 1994	Intracerebrale Tiefenelektroden, BP-Paradigma (Handschluß), 6 Pat MI, 5 Pat bilat. SMA, auch parietale und tempotale Elektroden	MI: -1082 bis -3160 contral. SMA: -700 bis -1875 ipsil. SMA: -550 bis -1600, Ampl. kleiner als in contral. SMA 3 Pat. mit simult. MI und SMA-Ableitung:

		1x SMA = MI, 1x > und 1x < Bei 3 Ableitungen kleine BP (wohl) in BA 7, 40 und 43, jew. bei contra- und ipsilat. Bewegungen, zT. auch im Hippocampus
Ikeda <i>et al.</i> 1995	Subdurale Elektroden, ipsi-, kontral- und bilaterale Finger- und Fußbew., 3 Pat SMA, 2 davon auch SMI	MI: ab -2500, Ampl. c = b <<< i SMA: ab -2200, Ampl. c = b < i <i>deutlicher Unterschied SMA/MI nur für ipsilaterale Bewegungen</i>
Ikeda <i>et al.</i> 1996	Subdurale Elektroden, Vergleich BP-Paradigma mit Go/No- Go-Paradigma bei 5 Pat.	BP: SMA und MI ab 1,5-2 sec vor Bew. orbitofrontaler und mesial präfrontaler Kortex nur bei Go/No-Go, nicht bei BP
Rektor <i>et al.</i> 1998	Intracerebrale Tiefenelektroden, BP bei 17, CNV bei 13, beides bei 7 Pat.	<i>Pot. während der Bew.:</i> M1c, SMA, PM, präfrontal, CMA, BA5, BA40, , G. temp. med., vielleicht BA7, seltem Hippocampus/Parahipp. <i>Pot. vor der Bew.:</i> MI, SMA, caudale CMA <i>Hauptunterschied BP/CNV:</i> bei CNV kaum Beteiligung der CMA
Yazawa <i>et al.</i> 2000	Subdurale Elektroden, BP bei 3 Pat.	SMA in drei Teile differenziert (SMA-proper, SNMA, SNMA- plus), BP auch von SNMA und SNMA-plus

Insgesamt sind die Ergebnisse intracerebraler Ableitungen konsistent mit den oben beschriebenen PET- und fMRT-Ergebnissen. Darüber hinaus zeigen diese Studien aber auch den zeitlichen Verlauf der elektrischen Aktivität.

Dabei ist die erste grundsätzliche Unterscheidung zu treffen zwischen Arealen, die an der Bewegungsvorbereitung beteiligt sind und solchen, die erst während oder nach der Bewegung aktiv werden. Nach Rektor *et al.* (1998) sind die einzigen Areale, in denen Aktivität während der Bewegung konstant mit Aktivität auch vor der Bewegung einhergeht, MI kontralateral und die SMA bilateral. In allen anderen Arealen trat elektrische Aktivität während der Bewegung sowohl mit als auch ohne präparatorische Aktivität auf.

Viel diskutiert wurde die Frage, in welcher Reihenfolge die verschiedenen motorischen

Areale vor einer selbst-initiierten Bewegung aktiv werden, insbesondere in Bezug auf MI vs. SMA. Wie aus Tab. 6 ersichtlich, gibt es von Seiten der intracerebralen Ableitungen *keinen* Hinweis darauf, dass die SMA (oder irgendein anderes kortikales Areal) früher aktiv wird als MI. Auch innerhalb der SMA haben Yazawa *et al.* keine klaren Unterschied zwischen den anterioren und dem posterioren Teil der SMA feststellen können (Yazawa *et al.* 2000).

Dies steht in klarem Gegensatz zu unseren Ergebnissen (CMA, intSMA und IPL werden vor MI aktiv) und auch zu den oben beschriebenen ereignisbezogenen fMRT-Studien. Wie lässt sich dieser Gegensatz erklären? Erstens wird in intracerebralen Ableitungen Aktivität in MI bis zu 3 sec vor Bewegungsausführung beschrieben (Rektor *et al.* 1994). In unserer Studie fanden wir die früheste eindeutige MI Aktivierung nicht früher als 2 sec vor EMG-Beginn. Es ist also wahrscheinlich, dass wir die Dauer von MI Aktivierung unterschätzt haben. Auf der anderen Seite gibt es auch, wie oben ausgeführt, berechnete Zweifel daran, ob intracerebrale elektrische Ableitungen gerade die frühen, langsamen Potentialveränderungen zuverlässig darstellen. Eine Entscheidung in dieser Frage kann m. E. insbesondere in Bezug auf den Aktivierungsbeginn motorischer Areale relative zu MI gegenwärtig noch nicht getroffen werden. Auf der anderen Seite liefern unsere Ergebnisse, zusammen mit den beschriebenen fMRT-Studien, sehr gute Argumente dafür, dass innerhalb der medialen motorischen Areale eine sequenzielle Aktivierung (von anterior nach posterior) stattfindet. Kritisch muss man anmerken, dass durch den niedrigen g.o.f. der Rekonstruktionen zu frühen Zeitpunkten diese Ergebnisse mit Vorsicht zu betrachten sind.

4.2 Funktionelle Interpretation der zeitlichen Aktivierungsmuster

Das Hauptergebnis dieser Arbeit ist die Beschreibung differenzierter zeitlicher Aktivierungsmuster während der Vorbereitung und Durchführung einer einfachen willkürlichen Fingerbewegung. Im Folgenden sollen diese zeitlichen Aktivierungsmuster funktionell interpretiert werden.

4.2.1 Die intermediäre SMA: Bewegungsinitiation durch Disinhibition

Der Teil der SMA in unmittelbarer Nähe der VAC-Ebene, den wir hier als intermediäre SMA bezeichnet haben, zeigte einen auffallenden, charakteristischen Aktivitätsverlauf: während der Bewegungsvorbereitung stieg die Aktivierungsstärke stetig an, bis zu einem Zeitpunkt etwa 100 ms vor EMG-Beginn, um dann abrupt abzufallen, erreichte etwa zu EMG-Beginn ein Minimum und stieg dann bis etwa 100 ms nach EMG-Beginn wieder steil an. Der Beginn des

Abfalls der Quellenstärke bei -100 ms entsprach präzise dem Beginn des steilen Anstiegs der Stärke der kontralateralen MI-Quelle.

4.2.1.1 Kortikale Generatoren der PMP

Dieses Muster wurde bei vier der Versuchspersonen beobachtet. Es ist lange bekannt, dass zwei Variationen des BP unterschieden werden können und zwar eine mit und eine ohne der so genannten „premotion positivity“ (PMP) (Deecke *et al.* 1969). Die PMP stellt eine scharfe, positive Potentialveränderung dar, die kurz vor Bewegungsbeginn auftritt. Die PMP ist in den meisten Fällen und bei üblicher Referenzierung nicht absolut positiv, sondern das vorher negative BP wird „weniger negativ“. In jedem Fall geschieht die Ablenkung in positiver Richtung. Die exakten Generatoren der PMP, ihre funktionelle Bedeutung und Gründe für ihr inkonstantes Auftreten konnten aber bisher nicht geklärt werden. In unserer Studie zeigten vier Versuchspersonen eine PMP, besonders deutlich in den vertex-nahen Elektroden im Bereich der SMA. Die identischen Versuchspersonen zeigten auch den oben beschriebenen, scharfen Abfall der Quellenstärke in der intermediären SMA. Zwei Versuchspersonen zeigten weder diesen Zeitverlauf in der intermediären SMA, noch eine PMP in den EEG-Kurven. Diese Ergebnisse sind konsistent mit der Annahme, dass der Hauptgenerator der PMP im Bereich der intermediären SMA liegt. Diese wird auch von den Ergebnissen von Urbano *et al.* (1996) unterstützt, die mittels Laplacian-Analyse den Hauptgenerator der PMP auch in fontal-mesialen Bereich lokalisiert haben.

4.2.1.2 Die Initiation willkürlicher Bewegungen durch die SMA

Unter den vielfältigen Funktionen, die für die SMA diskutiert werden, deuten verschiedene Befunde darauf hin, dass die SMA wichtig für die Initiation willkürlicher Bewegungen ist (Eccles 1982; Goldberg G. 1985). Elektrische Stimulation der SMA kann einen Drang bewirken, Bewegungen auszuführen (Fried 1996), Läsionen der SMA führen zu Akinese, Parkinson-Patienten zeigen eine Unteraktivierung der SMA, die zusammen mit den akinetischen Symptomen bei erfolgreicher L-Dopa-Therapie zurückgeht (Haslinger *et al.* 2001).

Schon vor der Einführung von Techniken der Quellenrekonstruktion wurde vorgeschlagen, dass die PMP Vorgänge der Bewegungsinitiation widerspiegeln, aber konnte damals keiner spezifischen anatomischen Struktur zugeordnet werden (Kornhuber *et al.* 1989). Hier zeigen wir, dass der Hauptgenerator der PMP in der SMA liegt, genauer in ihrem mittleren Bereich

(intermediäre SMA) und dass der Rückgang der Quellenstärke in diesem Bereich strikt reziprok zu dem gleichzeitigen Anstieg der Quellenstärke in MI abläuft. Direkte Stimulation der medialen motorischen Areale, besonders in den anterioren Anteilen der SMA, kann zu einer Unterbrechung von in diesem Moment ausgeführten willkürlichen Bewegungen führen, oder die Ausführung von solchen unmöglich machen. Aus diesem Grund wurden der mittlere Teil der SMA als „supplementäres negatives motorisches Areal“ (SNMA) bezeichnet und der anteriore Teil der SMA als SNMA-plus (Yazawa *et al.* 2000). Daher haben wir die Hypothese vorgeschlagen, dass die in der intermediären SMA beobachtete Aktivität inhibitorischer Natur ist und dass das Nachlassen dieser Aktivität vor Bewegungsbeginn zu einer Disinhibition von MI und der Initiation der folgenden Bewegung führt (Ball *et al.* 1999). Frith *et al.* (2000) haben diese Hypothese im Zusammenhang mit dem „anarchic hand sign“ bzw. „alien hand sign“ aufgegriffen, um dieses Symptom physiologisch zu erklären (Frith *et al.* 2000). Patienten mit dieser Störung haben die bewusste Kontrolle über Bewegungen einer Hand teilweise verloren, die betroffene Hand greift z. B. „selbstständig“ nach jedem erreichbaren Objekt. Patienten mit einem anarchic hand sign zeigen oft eine unilaterale Läsion der SMA kontralateral zu der betroffenen Hand (Goldberg *et al.* 1981). Frith *et al.* (2000) nehmen an, dass unter physiologischen Bedingungen im parietalen Kortex Greifbewegungen zu allen erreichbaren Objekten der Umgebung vorbereitet werden und entsprechende Signale an den präzentralen motorischen Kortex weitergeleitet werden. Dort könnte dann über eine inhibitorisch/disinhibitorische Funktion der SMA die gewünschte Bewegung initiiert werden. Eine Störung dieser Funktion könnte das anarchic hand sign als eine wahllose Disinhibition aller von parietalen Arealen an MI weitergeleiteten Bewegungsentwürfe erklären.

Eine Reihe von experimentellen Befunden unterstützt die Annahme einer inhibitorisch/disinhibitorischen Funktion in der SMA. Mehrere PET- und fMRT-Studien haben übereinstimmend gezeigt, dass die intermediäre SMA besonders aktiv ist während der mentalen Simulation von Bewegungen. Hierbei muss die Ausführung der entsprechenden Bewegungen unterdrückt werden, konsistent mit der unter solchen Bedingungen beobachteten starken Aktivierung der intermediären SMA. Richter *et al.* (1997) haben mittels ereignisbezogenem fMRT während eines Fingerbewegungsparadigmas SMA-Bereiche beschrieben, die stärkere Aktivierung vor als während der Bewegung zeigten. Leider wurde in dieser Arbeit die genaue Lokalisation dieser Aktivität innerhalb der SMA nicht angegeben, nach den Abbildungen zu urteilen konzentriert sich diese spezielle Aktivität jedoch im

mittleren bis anterioren Teil der SMA.

Beim Affen wird die SMA bisher nur in einen anterioren Teil (prä-SMA) und einen posterioren Teil (SMA-proper) unterteilt. In der prä-SMA haben Rizzolatti *et al.* (1990) Neurone charakterisiert, die während der Vorbereitung von Greifbewegungen aktiv waren, während der Ausführung aber nicht. Die Autoren haben diese Aktivität ebenfalls als disinhibitorisch und verantwortlich für die Initiation der folgenden Bewegung interpretiert. In dieser Arbeit wurde jedoch nicht simultan von MI abgeleitet, so dass das zeitliche Verhältnis zur MI-Aktivität hier nicht beurteilt werden konnte.

4.2.1.3 Bewegungsinitiation ohne PMP

Eine verbleibende Frage in diesen Zusammenhang betrifft die beiden Versuchspersonen, die keine PMP und keine Aktivierung der anterioren oder intermediären SMA zeigten – aber offensichtlich dennoch in der Lage waren, willkürliche Bewegungen zu initiieren. Über diesen Punkt lässt sich jedoch nur spekulieren. Beide betroffenen Versuchspersonen zeigten Aktivierung der posterioren SMA, sowohl im EEG als auch im fMRT. Der Zeitverlauf hier war parallel zu MI. Beide Areale sind durch starke reziproke Projektionen untereinander verbunden. Die posteriore SMA ist Teil der kortiko-striato-thalamo-kortikalen motorischen Schleife. Assoziativer Kortex und limbische Strukturen haben über das Striatum Zugang zu dieser Schleife. Es ist vorgeschlagen worden, dass die präparatorische SMA-Aktivität durch kreisende Erregungen in dieser Schleife aufgebaut wird (Romo *et al.* 1992; Romo & Schultz 1992). Eine Bewegung könnte z.B. erfolgen, wenn ein bestimmter Schwellenwert an Aktivität erreicht wird, oder z. B. durch einen Impuls aus assoziativen oder limbischen Strukturen.

4.2.2 Aufmerksamkeit und die initiale Phase der motorischen Vorbereitung

Welches kortikale Areal wird vor einer zu einem selbst-gewählten Zeitpunkt ausgeführten Bewegung als erstes aktiv? Wie oben angesprochen, hat sich die Diskussion hier lange auf MI und die SMA konzentriert. Im Gegensatz dazu zeigten die Stromdichterekonstruktionen dieser Studie die früheste nachweisbare Aktivität in der anterioren CMA und im IPL.

Die Annahme, dass die anteriore CMA während der frühesten Bewegungsvorbereitung aktiv wird, wird unterstützt von Einzellableitungen aus Area 24c, dem wahrscheinlichen Affenhomolog zur menschlichen anterioren CMA (Shima *et al.* 1991). Neurone in diesem Bereich zeigten besonders frühe Aktivität vor selbst-initiierten Handbewegungen. Rektor *et*

al. (1998) haben mittels intrakortikaler Ableitungen das klassische BP- und CNV-Paradigma verglichen. Der deutlichste Unterschied zwischen den beiden Bedingungen zeigte sich in der CMA, die während der selbst-initiierten Bewegungen (BP-Paradigma) mehr Aktivität zeigte als während der extern getriggerten Bewegungen (CNV-Paradigma).

Verschiede Befunde sprechen für eine Rolle der CMA in Aufmerksamkeitsprozessen: Läsionen in diesem Bereich führen bei Menschen und beim Affen zu Neglekt-Symptomen (siehe Einleitung 1.2.4.1). In einer PET-Studie haben Juepner *et al.* (Juepner *et al.* 1997) den Effekt der so genannten „attention to action“ auf PET Aktivierungen während einer motorischen Aufgabe untersucht. Die Versuchspersonen trainierten eine Fingerbewegungssequenz bis sie weitestgehend automatisiert war und mit einem Minimum an Aufmerksamkeit durchgeführt werden konnte. Während der PET-Aufnahme wurde diese Bedingung verglichen mit einer zweiten, in der die gleiche Sequenz durchgeführt wurde und die Versuchspersonen ihre Aufmerksamkeit bewusst auf die einzelnen Bewegungen lenken sollten. Die zweite Bedingung führte zu einer stärkeren Aktivierung im präfrontalen Kortex und in der CMA¹³.

Im Gegensatz zu dieser „motorischen Aufmerksamkeit“, die der CMA zugesprochen wird, scheint der IPL eine wichtige Rolle in sensorischen Aufmerksamkeitsprozessen zu spielen. Visueller Neglekt (ein Defizit der visuellen Aufmerksamkeit) ist ein typisches Defizit nach IPL-Läsion. Mattingley und Driver konnten zeigen, dass Patienten mit einer IPL-Läsion und einem Neglekt nicht nur ein sensorisches, sondern auch ein motorisches Defizit zeigen, das sich nicht alleine durch die sensorischen Defizite erklären lässt (Mattingley J.B. *et al.* 1998). Diese Patienten hatten Probleme, Bewegungen in Richtung des vom Neglekt betroffenen Gesichtsfelds zu initiieren, auch wenn das Ziel der Bewegung im intakten Gesichtsfeld lag. Eine Rolle des parietalen Kortex für spezifisch motorische Intentionen wird auch von Einzellableitungen bei Primaten gezeigt (Snyder *et al.* 1997).

Zusammenfassend scheint es also so, dass gerade diejenigen Areale, von denen eine Assoziation mit Aufmerksamkeitsprozessen angenommen wird (CMA und IPL), auch sehr frühe Aktivität vor selbst-initiierten Bewegungen zeigen. Dieser Zusammenhang spiegelt möglicherweise wider, dass der initiale Schritt der Vorbereitung einer Handlung eben darin besteht, Aufmerksamkeit auf diese Handlung und deren Ziel zu lenken.

¹³ Ein ähnlicher Effekt ist interessanterweise auch im EEG beschrieben worden: bewegungsbezogene Potentiale über der frontalen Mittellinie zeigen eine höhere Amplitude bei Bewegungen, die mit einem höheren Grad an Aufmerksamkeit ausgeführt werden (Keller & Heckhausen 1990).

Eine Assoziation zwischen Aufmerksamkeit bzw. Bewusstsein und der initialen motorischen Vorbereitungsphase wurde auch von Crick und Koch postuliert: sie schlagen vor, dass visuelles Bewusstsein seinen Platz in der Synergie höherer visueller und motorischer Prozesse habe, mit der Funktion, relevante visuelle Informationen dem motorischen System zuzuleiten (Crick & Koch 1995). Auf diesem Hintergrund nehmen sie an, dass visuelles Bewusstsein eng mit der initialen motorischen Planung verbunden sein könnte. Als mögliches Substrat hierfür nennen sie den präfrontalen und prämotorischen Kortex. Driver und Mattingley haben ihre Ergebnisse zu motorischen Funktionen im IPL im Zusammenhang mit dieser Hypothese diskutiert und wiesen darauf hin, dass der IPL die von Crick und Koch genannten Kriterien erfüllt: er ist sowohl in höheren motorischen und höheren sensorischen und in Aufmerksamkeitsprozessen involviert (Driver & Mattingley 1998). Nach Crick und Koch wäre ein entscheidendes weiteres Kriterium eine Rolle in initialen motorischen Planung. Hier zeigen wir zum ersten Mal, dass der menschliche IPL tatsächlich sehr früh vor einer willkürlichen Bewegung aktiv wird.

4.2.3 IPL und prädiktive Körperzustandsschätzung

Ein weiteres auffallendes Phänomen im Zeitverlauf der CSD-Quellen war das reziproke Verhältnis zwischen IPL und SI zum Zeitpunkt der reafferenten SI-Aktivierung, etwa 70 ms nach EMG-Beginn. Zu diesem Zeitpunkt zeigte SI sein Aktivitätsmaximum, das mit einer scharfen, transienten Reduktion der IPL CCD-Quellenstärke einherging. Dieses Phänomen ist auf der einen Seite schwer zu interpretieren und eine so nahe liegende Erklärung wie oben für das reziproke Verhältnis zwischen MI und SMA bietet sich hier nicht an. Auf der anderen Seite war dieser Befund zu deutlich und konstant, als dass nicht wenigstens ein Interpretationsversuch vorgeschlagen werden sollte. Dies soll hier auf dem Hintergrund des für den parietalen Kortex vorgeschlagenen Konzeptes der „predictive control“ („prädiktiven Kontrolle“) geschehen.

Wolpert et. al haben über eine Patientin berichtet, die ungewöhnliche sensorische und motorische Defizit bei einer extraaxialen Zyste zeigte, die v.a. den linken SPL komprimierte (Wolpert *et al.* 1998). Die Patientin berichtete darüber, dass ihr die Wahrnehmung ihres rechten Armes und Beines im Laufe von mehreren zehn Sekunden „verloren ginge“, so dass sie nicht mehr sagen konnte, wo sich ihr Arm oder Bein befindet. Sie konnte eine Wahrnehmung nur dadurch wiederherstellen, dass sie ihren Arm oder ihr Bein direkt ansah. Ferner zeigte sie einen Verlust der Wahrnehmung konstanter taktiler Reize über die Zeit, eine

Unfähigkeit eine konstante Greifkraft über längere Zeit aufrecht zu halten und große Fehler bei langsamen Zielbewegungen i.Gs. zu kleineren Fehlern bei schnellen Zielbewegungen. Nach Wolpert *et al.* sind alle diese ansonsten schwer zu erklärenden Symptome das Resultat einer Unfähigkeit, einen internen „body state estimate“ („Körperzustandsschätzung“) aufrecht zu erhalten. Die über die Zeit zunehmenden Fehler entsprechen einem Zerfall dieser Repräsentation, der nur z.B. durch einen visuellen Input kurzfristig korrigiert werden kann. Diese Interpretation ist auch konsistent damit, dass in Areal PE im SPL wahrscheinlich die Position des Armes und der Hand in einem körper-zentrierten Koordinatensystem kodiert wird.

Von einem theoretischen Standpunkt aus stellt ein Kalman-Filter ein besonders effektives System für eine solche Körperzustandsschätzung dar (Wolpert & Ghahramani 2000). Ein Kalmanfilter schätzt den aktuellen Zustand nicht nur aufgrund der sensorischen (propriozeptiven) Informationen, sondern generiert hierfür auch eine Vorhersage des aktuellen Zustands aufgrund der „alten“ Schätzung und einer motorischen Efferenzkopie. Der hier interessante Punkt ist, dass dieser Vorhersage im Rahmen der Funktion eines Kalman-Filters auch eine sensorische Vorhersage beinhaltet, also eine Vorhersage darüber, welche (Re-)afferenzen unter den bekannten Umständen zum nächsten Zeitpunkt zu erwarten sind. Im nächsten Schritt kann diese Vorhersage mit dem tatsächlichen sensorischen Input verglichen und der festgestellte Fehler zur Korrektur der Vorhersage verwendet werden. Es kann theoretisch gezeigt werden, dass (wenigstens unter bestimmten Voraussetzungen) ein solcher Kalmanfilter die optimale Methode für die Zustandsschätzung eines Systems darstellt. Verschiedene empirische Resultate unterstützten dieses Modell und die Annahme, dass, insbesondere im parietalen Kortex, solche Kontrollmechanismen verwirklicht sind. So antizipieren beim Primaten Neurone im parietalen Kortex die retinale Konsequenzen von Augenbewegungen (Duhamel *et al.* 1992). Beim Menschen können Läsionen des parietalen Kortex zu einer Unfähigkeit führen, Bewegungen mental zu simulieren (Sirigu *et al.* 1996), und es wurde vorgeschlagen, dass solche mentale Simulation auf prädiktiven Körperzustandsschätzung basieren (Wolpert & Ghahramani 2000).

Ein solcher prädiktiver Mechanismus bietet die Möglichkeit, die sensorischen Konsequenzen einer Bewegung vorherzusagen und somatosensible Reafferenzen zu „nivellieren“. Ein ähnlicher Mechanismus wurde auch für das Phänomen postuliert, dass ein taktiler Reiz sehr unterschiedlich wahrgenommen werden kann, abhängig davon, ob er selbst- oder

fremdverursacht ist: z.B. man kann sich selbst nicht kitzeln (Blakemore *et al.* 1998). Es wurde gezeigt, dass die Unterdrückung bzw. Abschwächung selbst-zugefügter taktiler Reize entscheidend von der exakten räumlichen und zeitlichen Übereinstimmung der aufgrund der eigenen Bewegung getroffenen Vorhersage und dem tatsächlich eingetretenen taktilen Reiz abhängt (Blakemore *et al.* 1999).

Man könnte sich dieses prädiktive Signal, das zur Auslöschung ungewollter Reafferenzen bestimmt ist, als ein „Negativ-Signal“ vorstellen, mit einem zur Aktivität der primär somatosensiblen Areale reziproken Verlauf, das sich mit dem reafferenten Signalen zu null addiert und so die störenden reafferenten Anteile unterdrückt. Nach dem oben Ausgeführten würde man ein solches Signal primär im parietalen Kortex vermuten. Der hier beschriebene Kurvenverlauf der IPL-Quelle entspricht in seiner Charakteristik einem solchen zu SI reziproken „Negativ-Signal“.

Diese Hypothese ist zwar spekulativ, aber mit den in dieser Arbeit eingesetzten Methodik experimentell überprüfbar: der IPL-Zeitverlauf sollte nach der vorgeschlagenen Interpretation reziprok zu der *vorhergesagten* Reafferenz, und nicht zur *tatsächlichen* Reafferenz verlaufen, was sich durch eine künstlich verursachte Diskrepanz zwischen beidem (ähnlich den Experimenten von Blakemore, s.o.) verifizieren bzw. falsifizieren lassen sollte.

4.3 Ausblick

Die in dieser Arbeit angewendeten Methoden stellen nur einen ersten Schritt dar, in allen für diese Methodik relevanten Punkten sind weitere Verbesserungen möglich. Beispiele sind eine weitere Steigerung der Zahl der EEG-Kanäle (bis zu 512 Kanäle sind schon verwendet worden), Kombination von EEG und MEG, verbesserte Volumenleitermodelle (z.B. ein finites-Elemente-Modell, das elektrische Anisotropien modellieren kann), verbesserte Stromdichteanalyseverfahren (hier ist eine Vielzahl von Analysestrategien denkbar, vgl. z.B. Kombinationen von L1- und L2-Analysen (Uutela *et al.* 1999)). Besonders wichtig ist die Validierung gegenüber unabhängigen Methoden, wie fMRT oder subduralen Ableitungen. Auch geeignete Simulationen könnten zur Optimierung der Stromdichtemethodik beitragen. Des Weiteren besteht auf dem Gebiet der statistischen Auswertung der experimentellen Daten ein hoher Entwicklungsbedarf (seit kurzer Zeit steht eine Exportmöglichkeit von CURRY-Stromdichtemaps zu SPM zur Verfügung).

Die vorliegende Arbeit wirft aber auch eine Reihe von physiologischen Fragen zur kortikalen Kontrolle willkürlicher Bewegungen auf, die auch schon mit der hier verwendeten Methodik sinnvoll und erfolgsversprechend bearbeitet werden können. Insbesondere wäre eine weitere Untersuchung der Aktivierungen ipsilateral zur Bewegungsseite in einer größeren Gruppe von Versuchspersonen sehr interessant, genauso wie ein Vergleich des BP-Paradigmas mit dem zweiten klassischen Paradigma zur Untersuchung von Bewegungsvorbereitung, dem CNV-Paradigma.

Eine weitere wichtige Zukunftsperspektive ist die Untersuchung von Bewegungsstörungen mit neurologischen Ursachen, wie z. B. beim Morbus Parkinson, Dystonien oder Myoklonien. Die differenzierte Darstellung von Bewegungsvorbereitung und Durchführung könnte zum besseren Verständnis der Pathophysiologie dieser Erkrankungen beitragen.

Eine direkte klinische Anwendung von elektrischen Quellenanalysen ist im Bereich der prächirurgischen Fokussuche bei medikamentenrefraktären fokalen Epilepsien und des prächirurgischen Mappings von eloquenten Hirnarealen gegeben. Hier ist räumliche Genauigkeit entscheidend, so dass L1-Stromdichterekonstruktionen für diesen Bereich eine besonders interessante Methode darstellen.

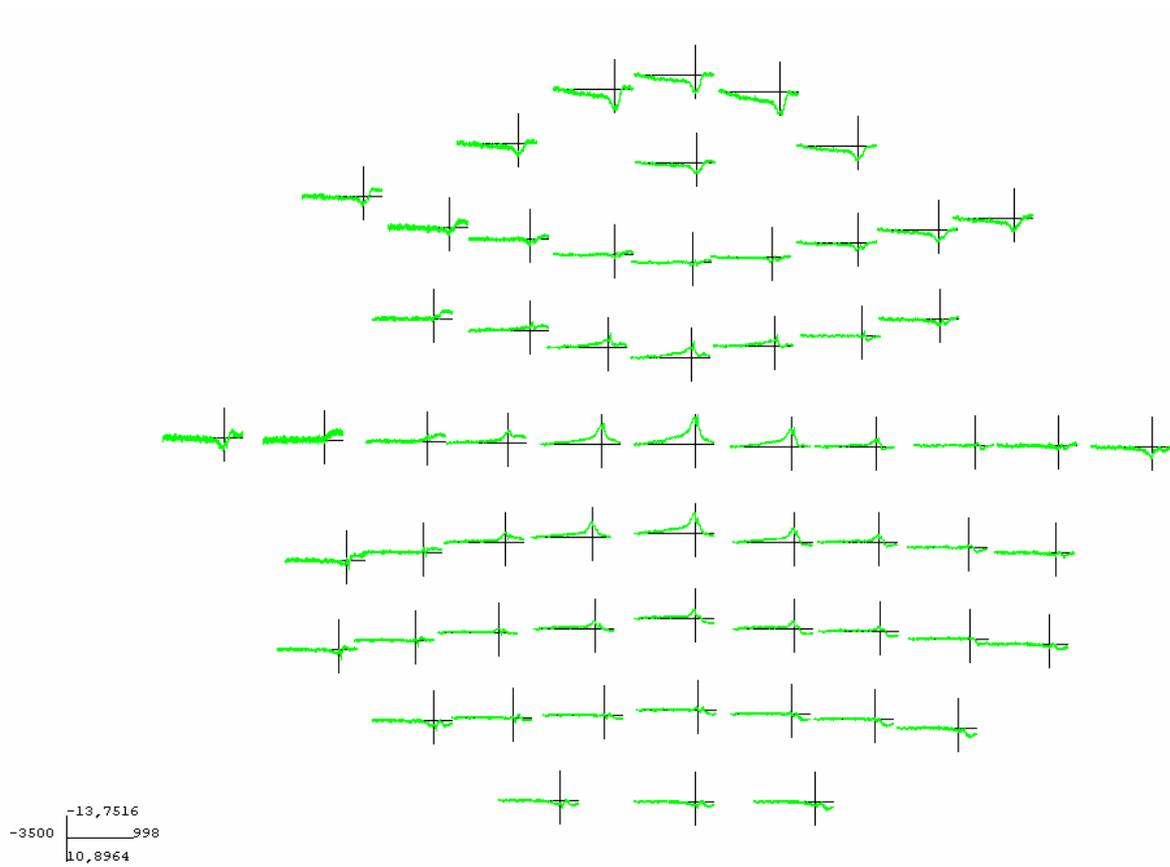
5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde eine einfache, selbst-initiierte Fingerbewegung bei sechs gesunden Versuchspersonen mit einem neuen Ansatz von multimodalem Neuroimaging untersucht, wobei hochauflösendes EEG und funktionelle MRT mit dem individuellen anatomischen MR integriert wurden. Eine elektrische Quellenrekonstruktion wurde in Beziehung zur individuellen Gehirnmorphologie aus dem MRT durchgeführt. Konvergierende Ergebnisse von EEG-Quellenrekonstruktionen und fMRT zeigten sich für verschiedene sensomotorische kortikale Areale. Bei allen Versuchspersonen fanden wir Aktivierung sowohl im primären sensomotorischen Areal, als auch in den medialen motorischen Arealen (supplementär motorisches Areal, SMA, und cinguläres motorisches Areal, CMA), drei Versuchspersonen zeigten zusätzlich Aktivierung im inferioren parietalen Lobulus (IPL). Unsere Ergebnisse deuten darauf hin, dass insbesondere der anteriore Teil des CMA und der Kortex des IPL schon in der sehr frühen Phase der Bewegungsvorbereitung aktiv werden, mehr als 2 s vor dem Beginn der eigentlichen Bewegung. Im intermediären Teil der SMA konnte in den Zeitverläufen der EEG-Quellenstärke ein markanter Abfall etwa 120 ms vor Bewegungsbeginn gezeigt werden, der reziprok zum steilen Anstieg der Quellenstärke in M1 zum gleichen Zeitpunkt war. Dieses zeitliche Aktivierungsmuster kann als Zeichen einer Disinhibition gedeutet werden, die möglicherweise funktionell der Initiierung der eigentlichen Bewegung dient. Diese Ergebnisse demonstrieren, dass es durch nicht-invasives, multimodales Neuroimaging möglich ist, ohne a priori Annahmen über die zugrunde liegende Gehirnaktivität, diese mit hoher räumlicher und zeitlicher Genauigkeit darzustellen.

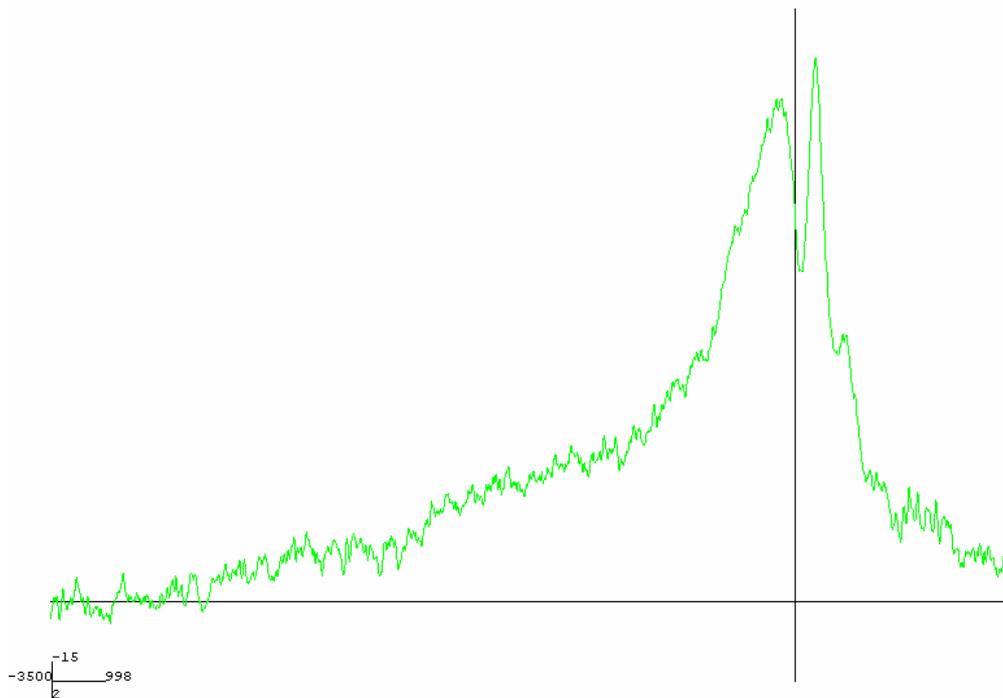
Appendix: Dokumentation der Ergebnisse der einzelnen Versuchspersonen

Auf den folgenden Seiten sind die Ergebnisse für die sechs einzelnen Versuchspersonen systematisch dargestellt, alle Konventionen sind identisch zum obigen Ergebnisteil. Für jede Versuchsperson sind zuerst die EEG-Kurven für alle Kanäle und eine Vergrößerung des Kurvenverlaufs von CZ dargestellt, dann eine Übersicht über alle aktiven Quellen (fMRT Quellen türkis, Stromdichte-Quellen rot). Der CS ist grau markiert. Der Bereich des primär sensomotorischen Handareals ist vergrößert die einzelnen Ströme als Pfeile visualisiert. Auf einem weiteren, median-saggitalen-Schnitten ist die fMRT Aktivierung der medialen motorischen Areale in Relation zur VAC- und VPC-Linie (blau) gezeigt. Für den anterioren Typ medialer Aktivierung ist der zeitliche Verlauf der Stromdichtequellen im Verhältnis zum Umriss der fMRT-Quellen dargestellt. In einem weiteren Diagramm sind schließlich die Zeitverläufe aller CSD-Quellen dargestellt.

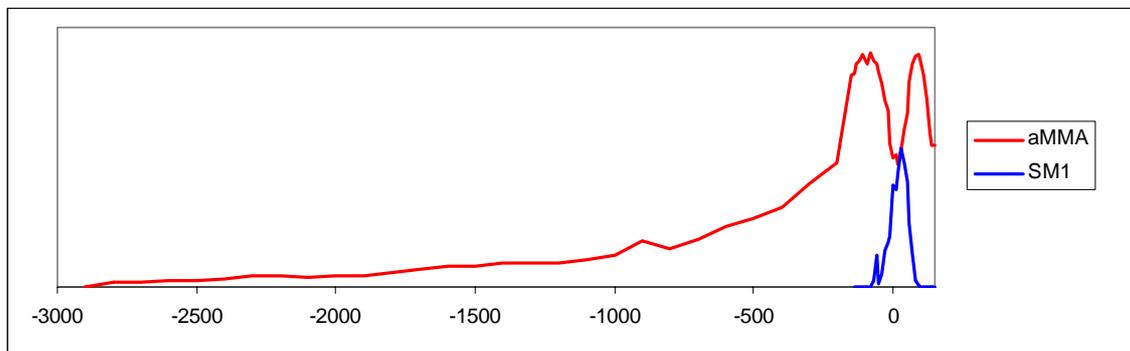
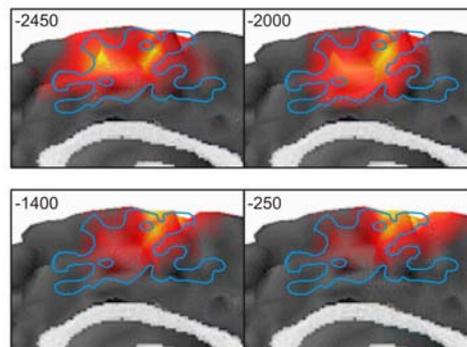
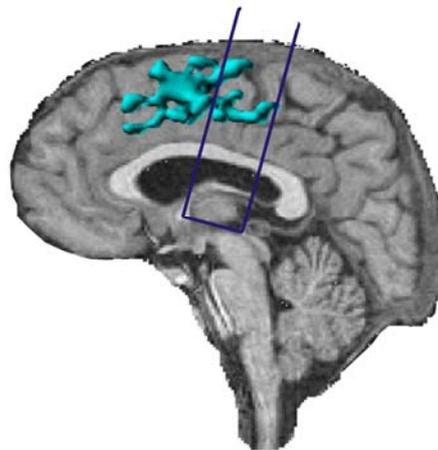
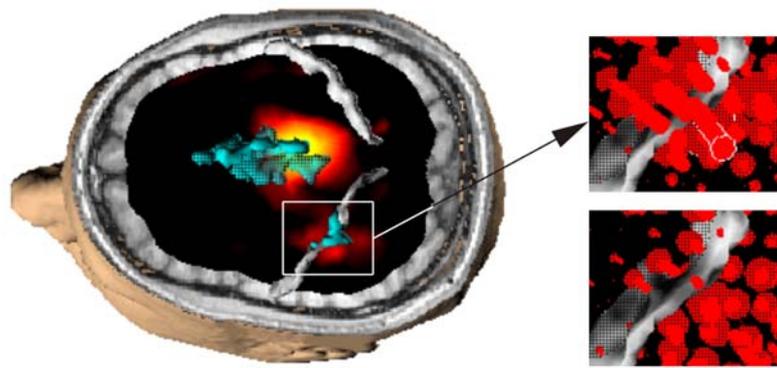
VERSUCHSPERSON 1



(a) Gemittelte EEG-Kurven für alle Elektrodenpositionen

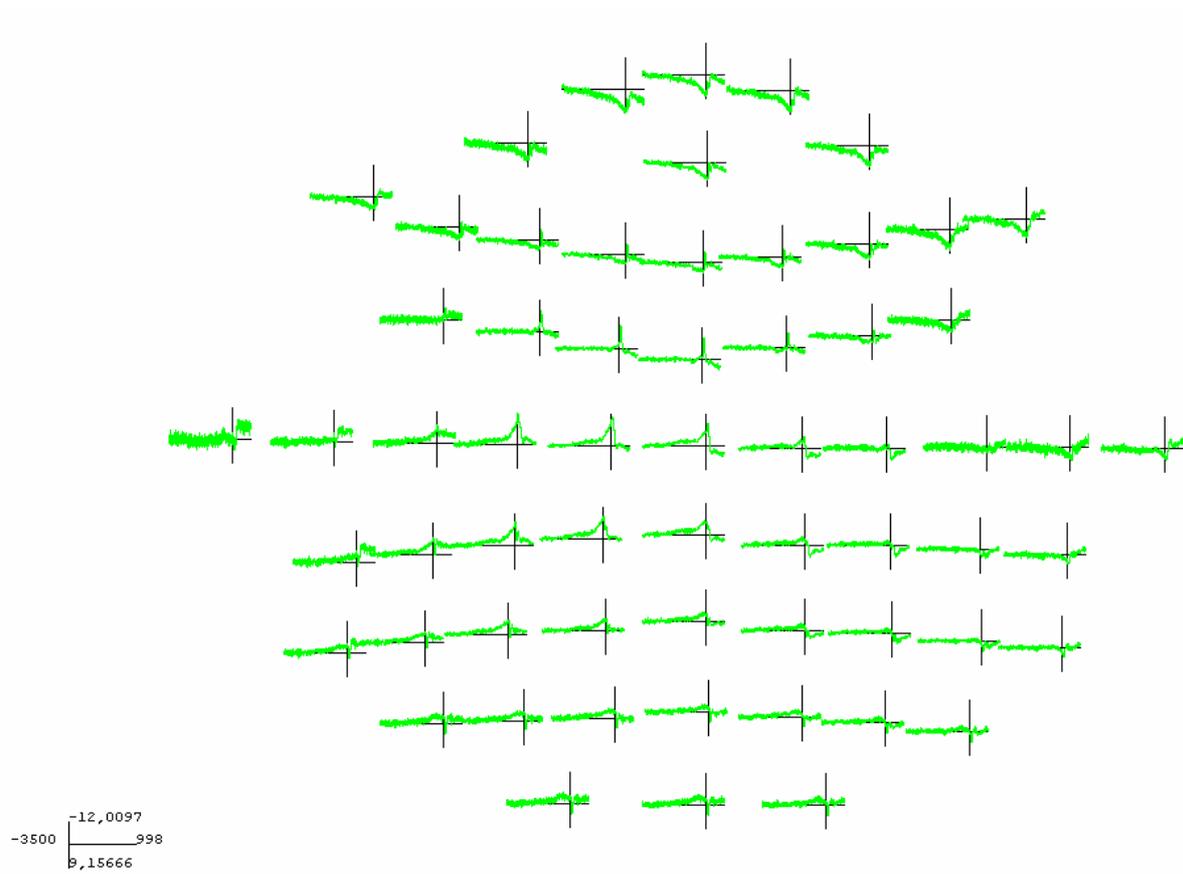


(b) EEG-Kurve bei Cz

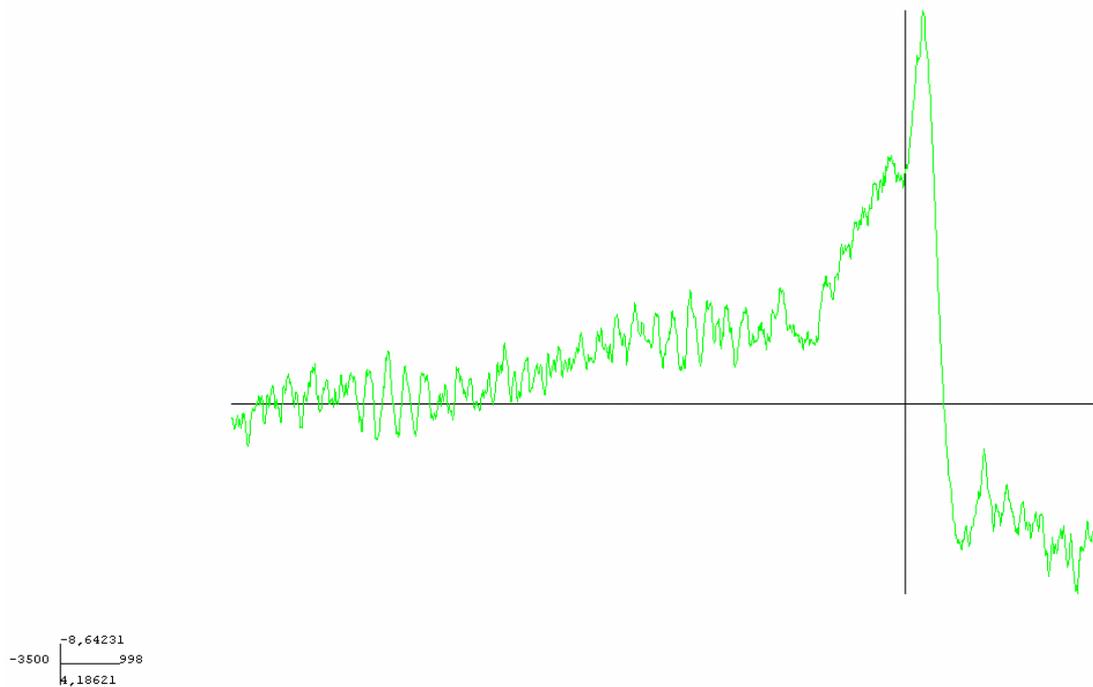


(d) Zeitverlauf der CSD-Quellen

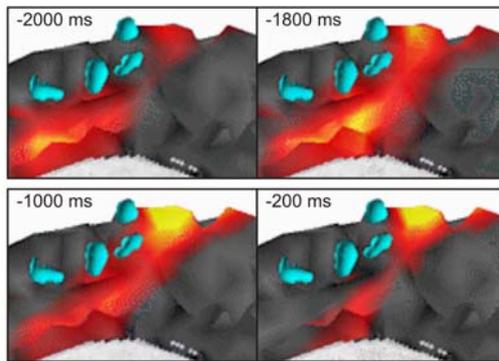
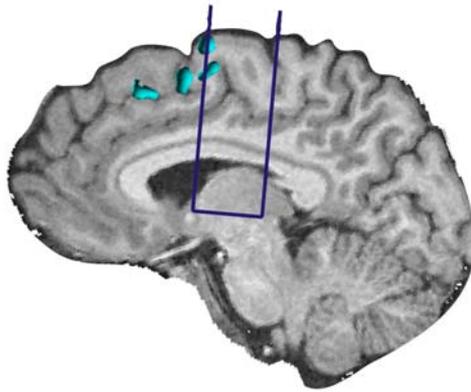
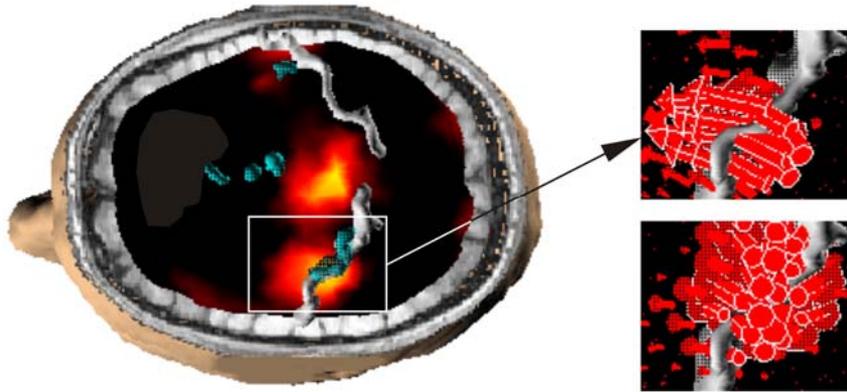
VERSUCHSPERSON 2



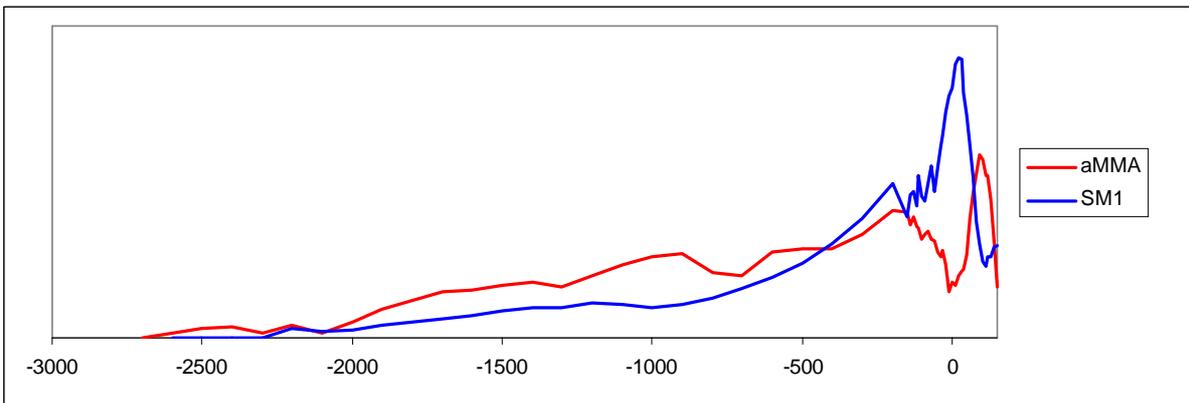
(a) Gemittelte EEG-Kurven für alle Elektrodenpositionen



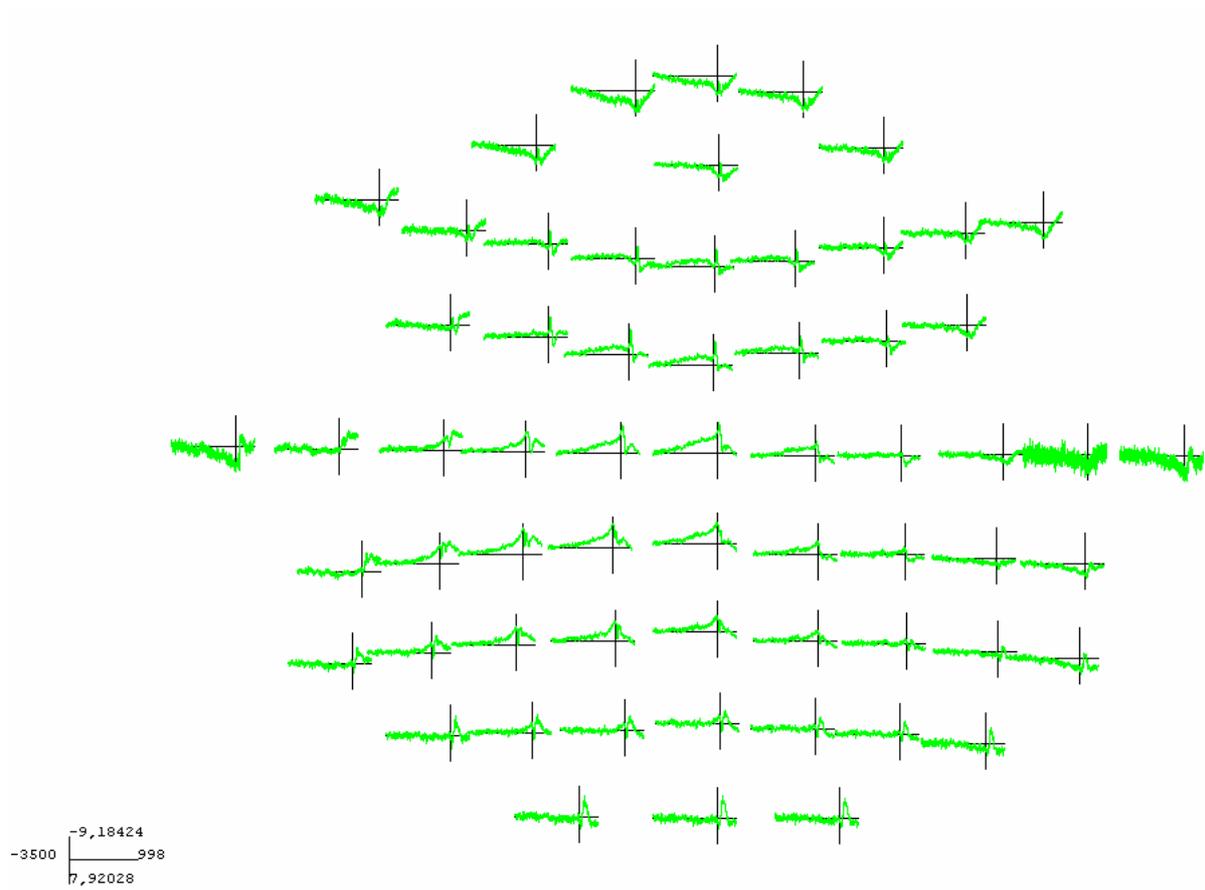
(b) EEG-Kurve bei Cz



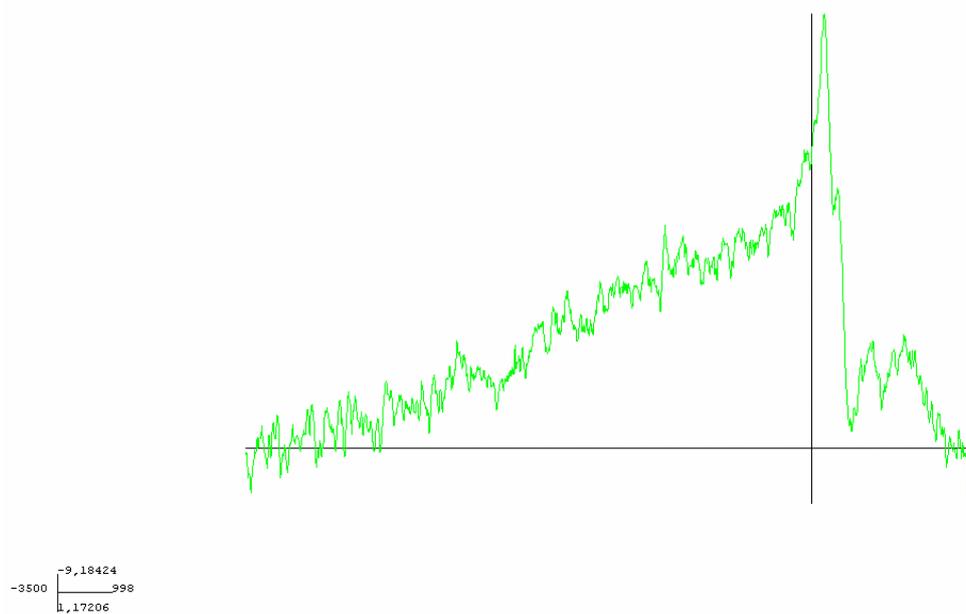
S2



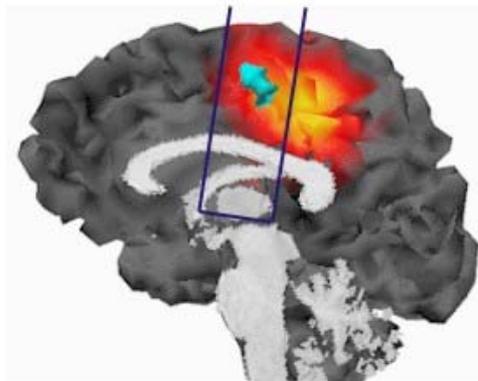
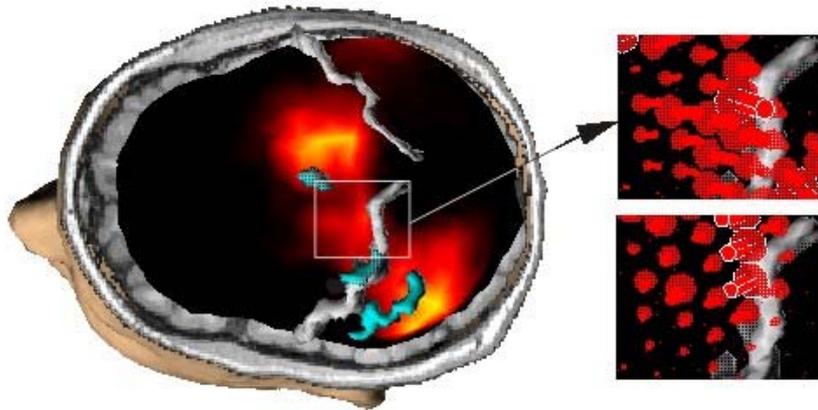
VERSUCHSPERSON 3



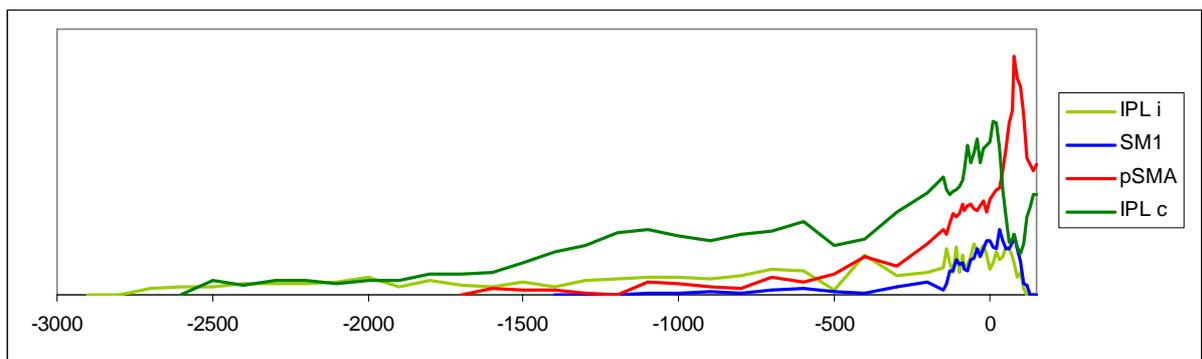
(a) Gemittelte EEG-Kurven für alle Elektrodenpositionen

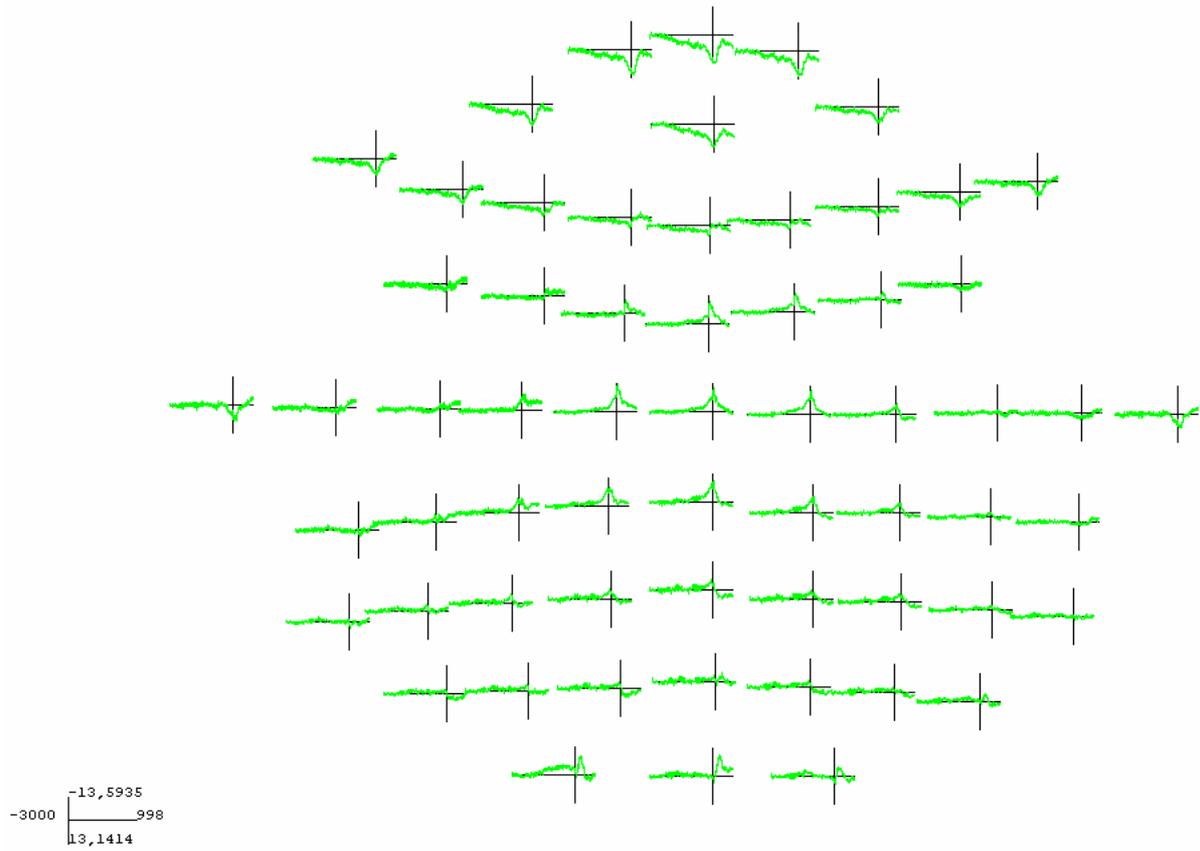


(b) EEG-Kurve bei Cz

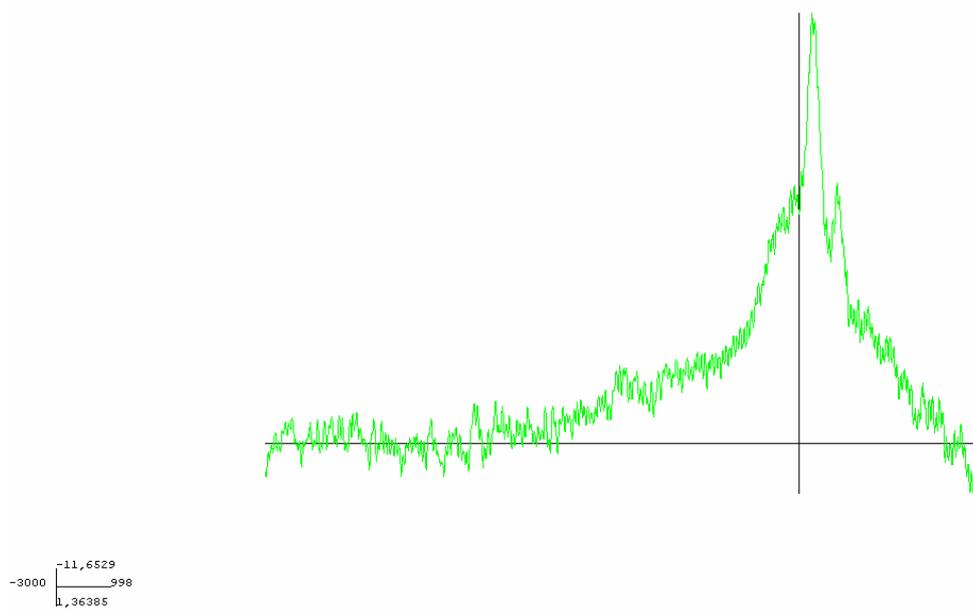


S3

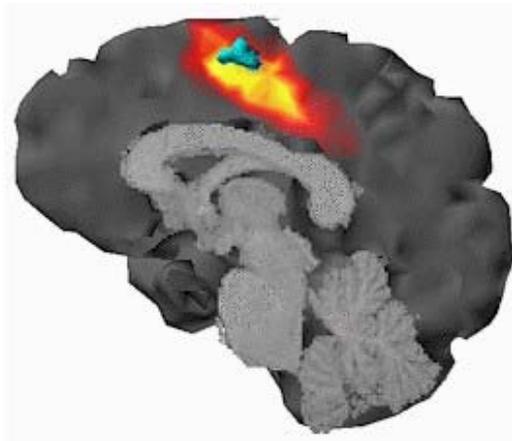
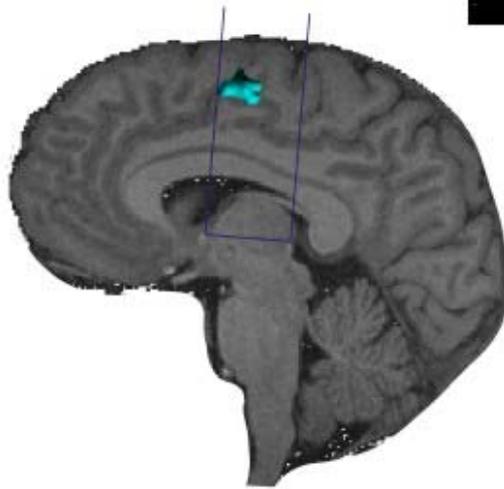
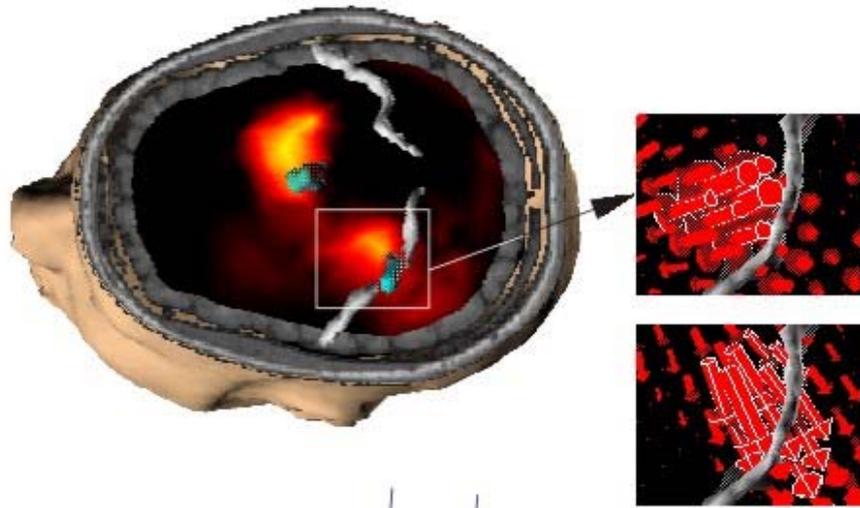


VERSUCHSPERSON 4

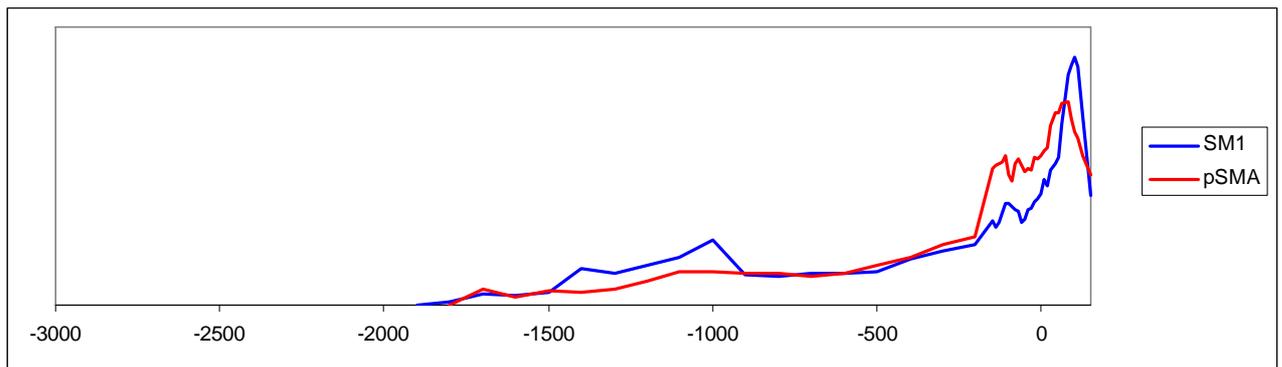
(a) Gemittelte EEG-Kurven für alle Elektrodenpositionen



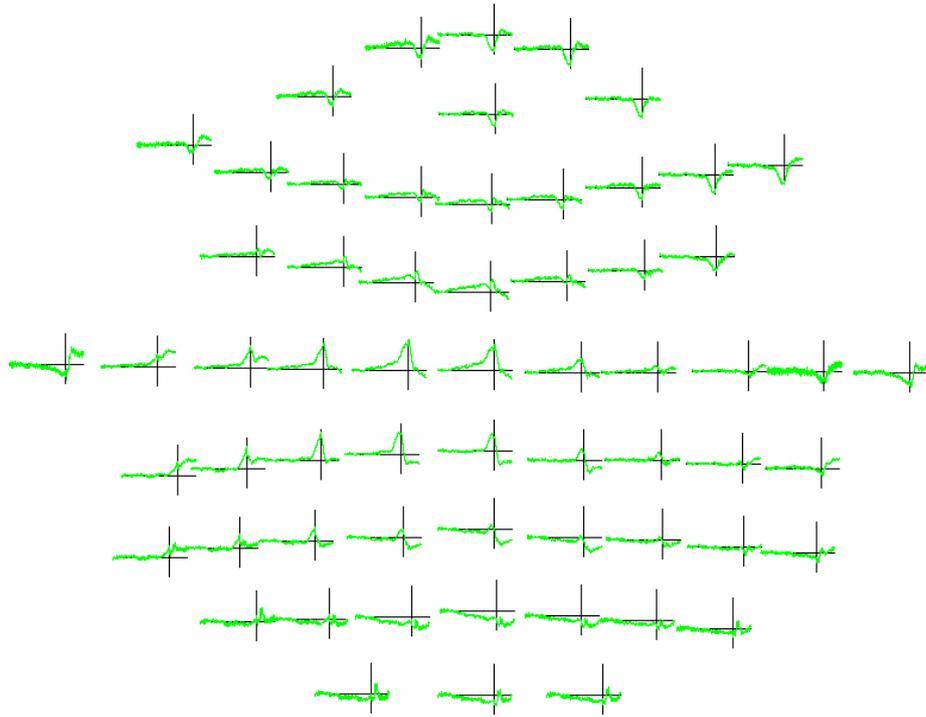
(b) EEG-Kurve bei Cz



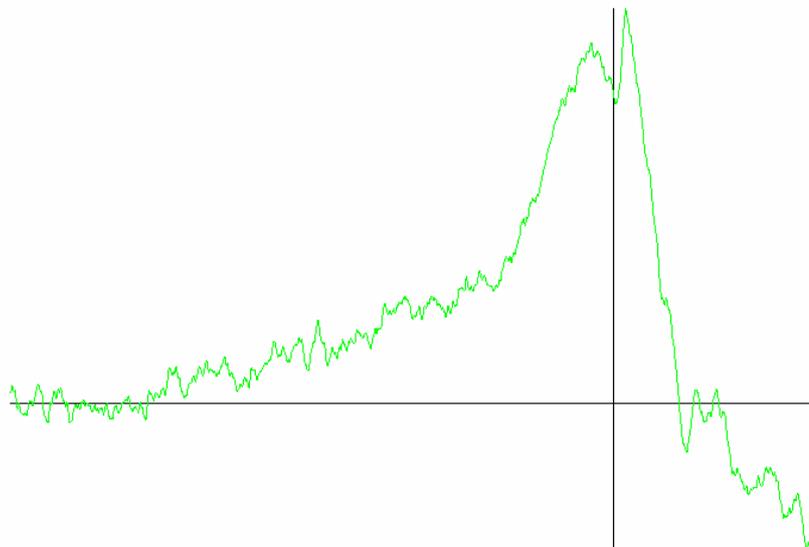
S4



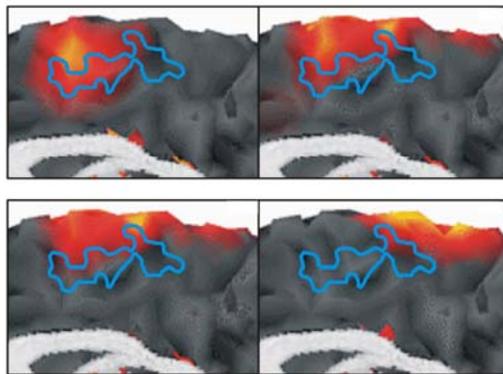
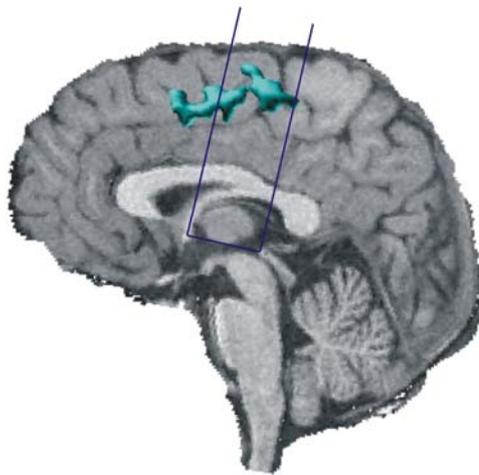
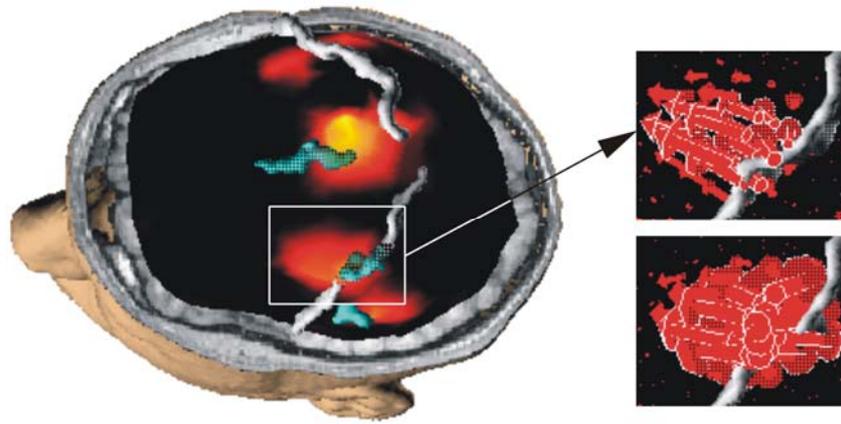
VERSUCHSPERSON 5



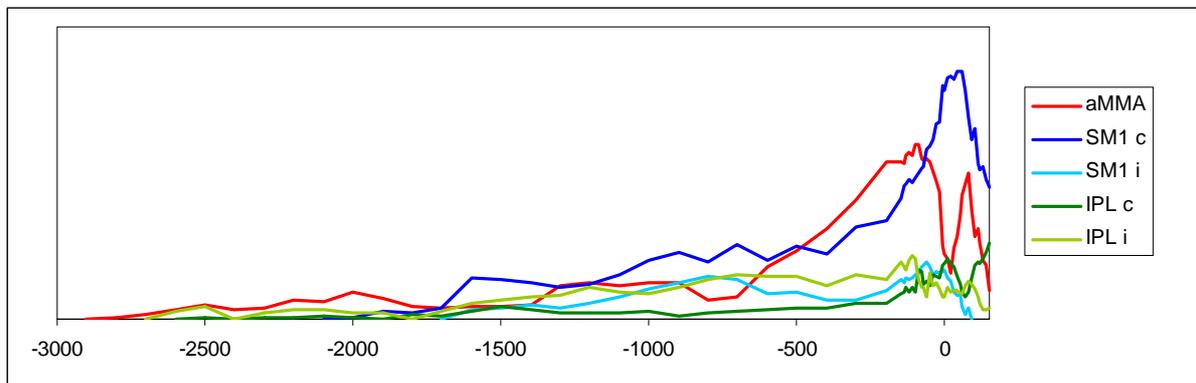
-14,3444
-3000 998
8,19802



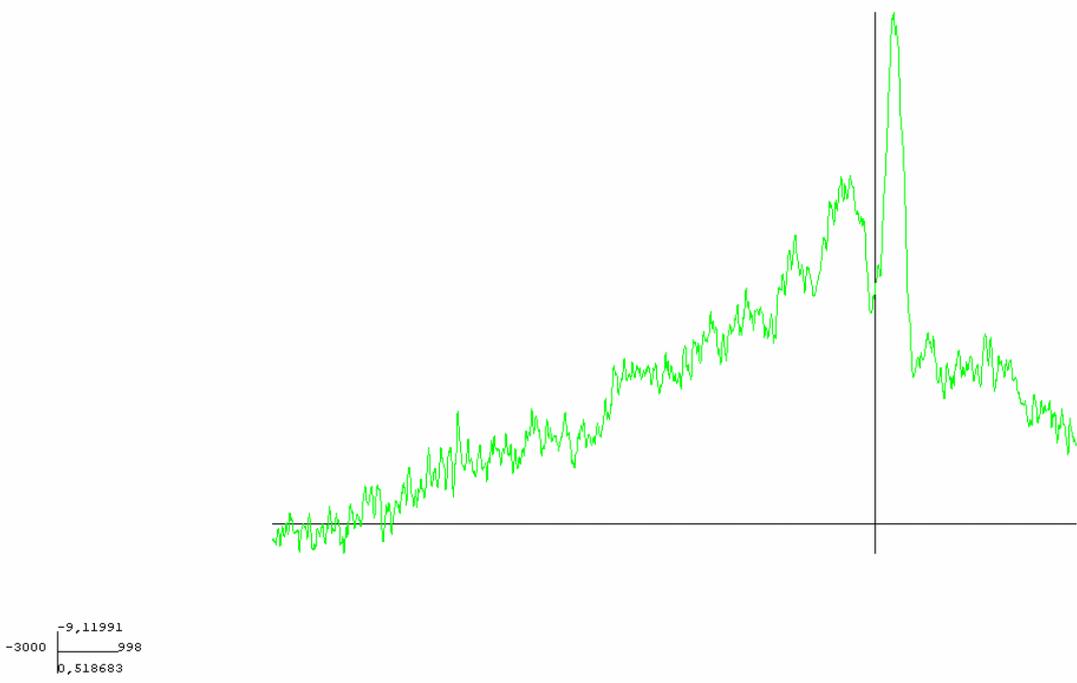
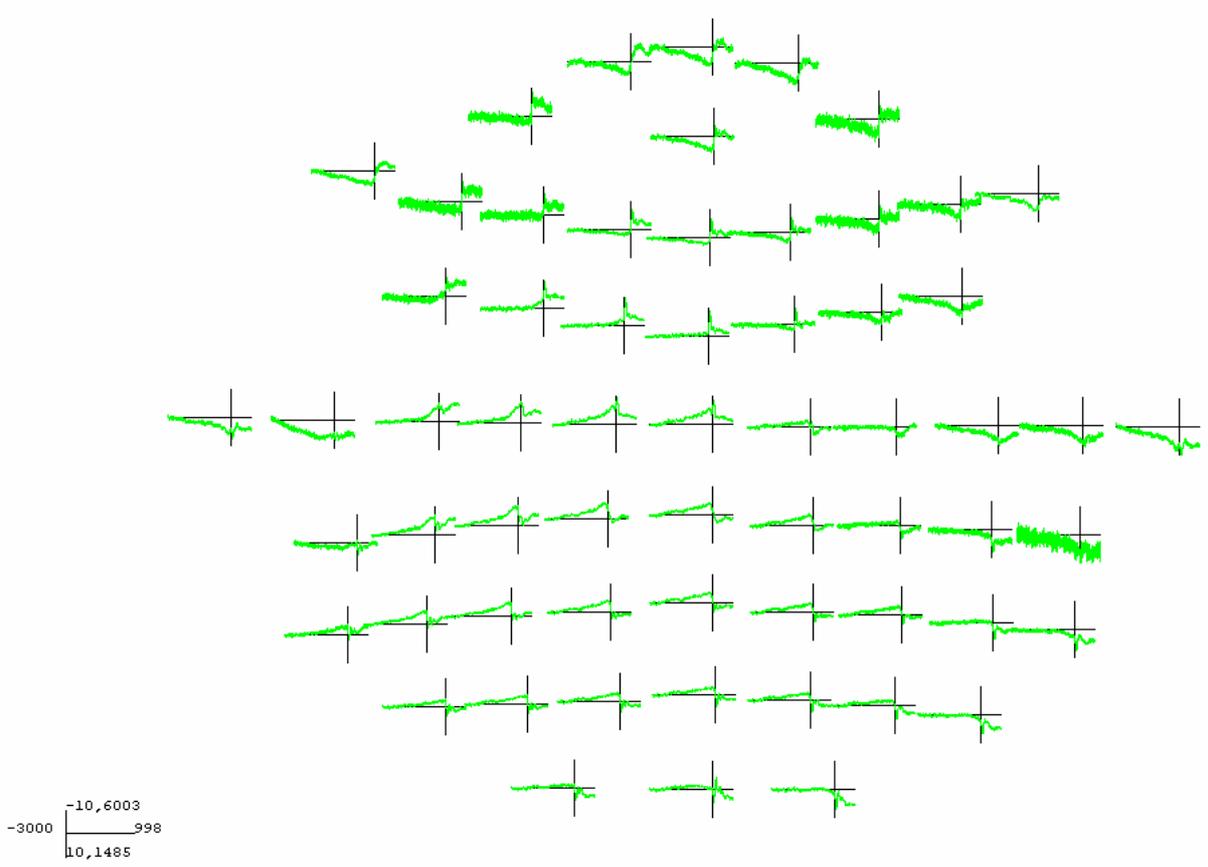
-11,921
-3000 998
4,42655

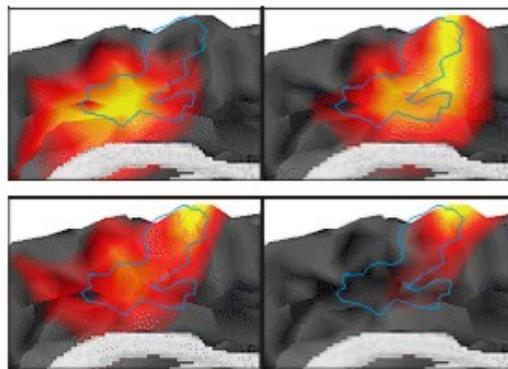
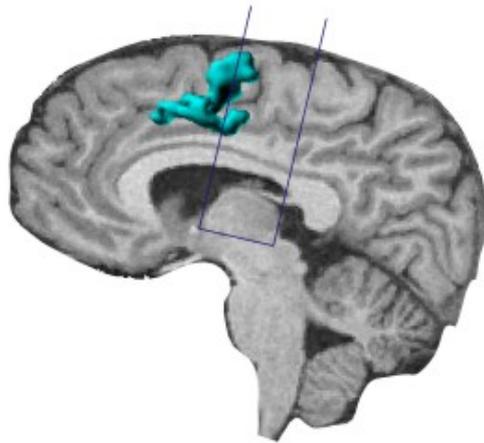
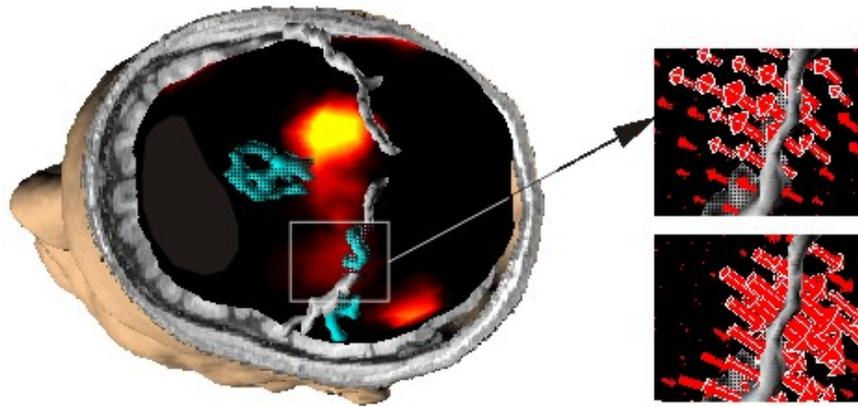


S5



VERSUCHSPERSON 6





S6

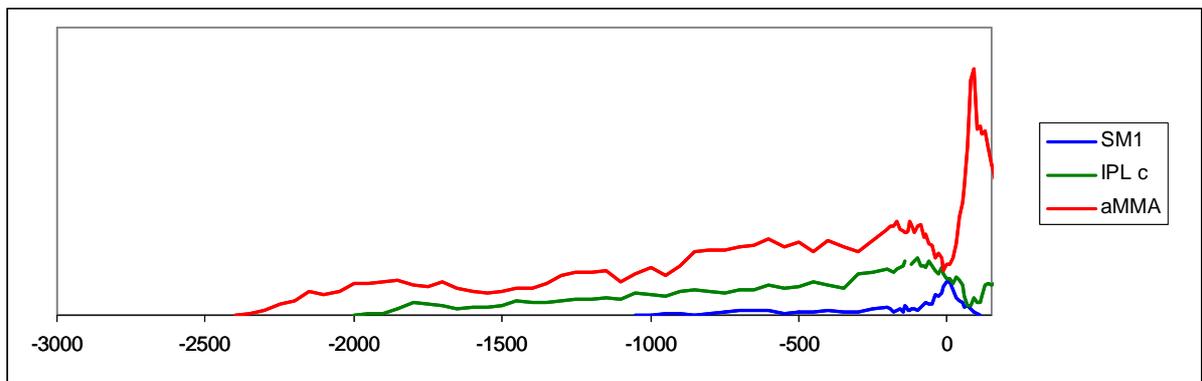


Tabelle 7: Abstand zwischen den Schwerpunkten der Stromdichte-Quellen und der fMRT-Aktivierungen

VP	Areal	Stromdichte	fMRT	Δ
<i>S1</i>	MI	149 153 167	148 151 171	4.60
	aFMMA	111 120 174	112 119 172	3.19
<i>S2</i>	MI-k	152 168 162	149 170 152	10.28
	aFMMA	115 147 168	114 142 178	11.22
	MI-i	-	69 169 150	
<i>S3</i>	MI-k	151 132 190	161 130 186	10.99
	pFMMA	121 128 173	125 113 179	16.24
	IPL-k	171 157 171	173 143 175	14.91
	IPL-i	67 140 168	-	
<i>S4</i>	MI-k	153 144 169	157 152 166	9.17
	pFMMA	121 120 164	121 120 172	7.75
<i>S5</i>	MI-k	167 128 208	166 140 204	12.21
	aFMMA	126 108 219	124 114 210	10.94
	IPL-k	173 140 168	177 135 185	18.74
	IPL-i		72 137 185	
	MI-i	84 109 211	-	
<i>S6</i>	MI-k	162 148 169	157 155 165	10.63
	aFMMA	122 126 167	125 120 165	6.76
	IPL-k	181 174 147	180 153 147	22.62
	IPL-i	67 171 142	-	

aFMMA: anteriore frontale mediale Motorareale, die beim anterioren Typ medialer Aktivierung beteiligt waren. pFMMA: posteriore frontale mediale Motorareale, die beim posterioren Typ medialer Aktivierung beteiligt waren. PM: lateraler prämotorischer Kortex. Die Quellen kontralateral sind mit "k", die ipsilateral zur Bewegung mit "i" bezeichnet, Δ = 3D-Abstand der EEG- und fMRI-Schwerpunkte.

Literatur

1. Adams,R.D.& Victor M.,R.A.H. (1997) *Principles of Neurology*. McGraw-Hill, New York.
2. Anger,G. (1993) *Inverse problems: principles and applications in geophysics, technology, and medicine*. Akademischer Verlag, Berlin.
3. Arbib,M.A. (1985) Schemas for the temporal organization of behaviour. *Hum.Neurobiol.*, **4**, 63-72.
4. Babiloni,C., Carducci,F., Cincotti,F., Rossini,P.M., Neuper,C., Pfurtscheller,G. & Babiloni,F. (1999) Human movement-related potentials vs desynchronization of EEG alpha rhythm: a high-resolution EEG study. *Neuroimage.*, **10**, 658-665.
5. Baleyrier,C. & Mauguiere,F. (1980) The duality of the cingulate gyrus in monkey. Neuroanatomical study and functional hypothesis. *Brain*, **103**, 525-554.
6. Ball,T., Schreiber,A., Feige,B., Wagner,M., Lucking,C.H. & Kristeva-Feige,R. (1999) The role of higher-order motor areas in voluntary movement as revealed by high-resolution EEG and fMRI. *Neuroimage.*, **10**, 682-694.
7. Blakemore,S.J., Frith,C.D. & Wolpert,D.M. (1999) Spatio-temporal prediction modulates the perception of self-produced stimuli. *J.Cogn Neurosci.*, **11**, 551-559.
8. Blakemore,S.J., Wolpert,D.M. & Frith,C.D. (1998) Central cancellation of self-produced tickle sensation. *Nat.Neurosci.*, **1**, 635-640.
9. Bocker,K.B., Brunia,C.H. & Cluitmans,P.J. (1994) A spatio-temporal dipole model of the readiness potential in humans. I. Finger movement. *Electroencephalography & Clinical Neurophysiology*, **91**, 275-285.
10. Botzel,K., Plendl,H., Paulus,W. & Scherg,M. (1993) Bereitschaftspotential: is there a contribution of the supplementary motor area? *Electroencephalography & Clinical Neurophysiology*, **89**, 187-196.
11. Botzel,K. & Schulze,S. (1996) Self-initiated versus externally triggered movements. I. An investigation using measurement of regional cerebral blood flow with PET and movement-related potentials in normal and Parkinson's disease subjects. *Brain*, **119**, 1045-1048.
12. Bremmer,F., Schlack,A., Shah,N.J., Zafiris,O., Kubischik,M., Hoffmann,K., Zilles,K. & Fink,G.R. (2001) Polymodal motion processing in posterior parietal and premotor cortex: a human fMRI study strongly implies equivalencies between humans and monkeys. *Neuron*, **29**, 287-296.
13. Broca, P. Localisations cérébrales. Recherches sur les centres olfactifs. *Rev.anthrop.* 8, 385-455. (1878)
Ref Type: Magazine Article
14. Carlson,J.R. & Bentley,D. (1977) Ecdysis: neural orchestration of a complex behavioral performance. *Science*, **195**, 1006-1008.
15. Carmichael,S.T.& Price,J.L. (1994) Architectonic subdivision of the orbital and medial prefrontal cortex in the macaque monkey. *J.Comp Neurol.*, **346**, 366-402.
16. Cheyne,D., Kristeva,R. & Deecke,L. (1991) Homuncular organization of human motor cortex as indicated by neuromagnetic recordings. *Neurosci.Lett.*, **122**, 17-20.
17. Cheyne,D. & Weinberg,H. (1989) Neuromagnetic fields accompanying unilateral finger movements: pre-movement and movement-evoked fields. *Experimental Brain Research*, **78**, 604-612.

18. Classen,J., Liepert,J., Wise,S.P., Hallett,M. & Cohen,L.G. (1998) Rapid plasticity of human cortical movement representation induced by practice. *Journal of Neurophysiology*, **79**, 1117-1123.
19. Crick,F. & Koch,C. (1995) Are we aware of neural activity in primary visual cortex? *Nature*, **375**, 121-123.
20. Cui, R. Q., Huter, W., Lang, W., and Deecke, L. (1999) Neuroimaging of voluntary movement: topography of the Bereitschaftspotential, a 64-channel DC current source density study. *NeuroImage* 9[1], 124-134.
21. Deecke,L. & Kornhuber,H.H. (1978) An electrical sign of participation of the mesial 'supplementary' motor cortex in human voluntary finger movement. *Brain Research*, **159**, 473-476.
22. Deecke,L., Scheid,P. & Kornhuber,H.H. (1969) Distribution of readiness potential, pre-motion positivity, and motor potential of the human cerebral cortex preceding voluntary finger movements. *Experimental Brain Research*, **7**, 158-168.
23. Deecke,L., Weinberg,H. & Brickett,P. (1982) Magnetic fields of the human brain accompanying voluntary movement: Bereitschaftsmagnetfeld. *Experimental Brain Research*, **48**, 144-148.
24. Dettmers,C., Fink,G.R., Lemon,R.N., Stephan,K.M., Passingham,R.E., Silbersweig, Holmes,A., Ridding,M.C., Brooks,D.J. & Frackowiak,R.S. (1995) Relation between cerebral activity and force in the motor areas of the human brain. *Journal of Neurophysiology*, **74**, 802-815.
25. Devinsky,O., Morrell,M.J. & Vogt,B.A. (1995). Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour. *Brain*, **118**, 279-306.
26. Driver,J. & Mattingley,J.B. (1998) Parietal neglect and visual awareness. *Nat.Neurosci.*, **1**, 17-22.
27. Duhamel,J.R., Colby,C.L. & Goldberg,M.E. (1992) The updating of the representation of visual space in parietal cortex by intended eye movements. *Science*, **255**, 90-92.
28. Eccles,J.C. (1982) The initiation of voluntary movements by the supplementary motor area. *Archiv fur Psychiatrie und Nervenkrankheiten*, **231**, 423-441.
29. Economo,C.v. & Koskinas G.N. (1925) *Die Cytoarchitektonik der Hirnrinde des erwachsenen Menschen*. Springer, Berlin.
30. Eidelberg,D. & Galaburda,A.M. (1984) Inferior parietal lobule. Divergent architectonic asymmetries in the human brain. *Arch.Neurol.*, **41**, 843-852.
31. Erdler,M., Beisteiner,R., Mayer,D., Kaindl,T., Edward,V., Windischberger,C., Lindinger,G. & Deecke,L. (2000) Supplementary motor area activation preceding voluntary movement is detectable with a whole-scalp magnetoencephalography system. *Neuroimage.*, **11**, 697-707.
32. Faillenot,I., Toni,I., Decety,J., Gregoire,M.C. & Jeannerod,M. (1997) Visual pathways for object-oriented action and object recognition: functional anatomy with PET. *Cerebral Cortex*, **7**, 77-85.
33. Fried,I. (1996) Electrical stimulation of the supplementary sensorimotor area. *Advances in Neurology*, **70**, 177-185.
34. Friston,K.J., Josephs,O., Rees,G. & Turner,R. (1998) Nonlinear event-related responses in fMRI. *Magn Reson.Med.*, **39**, 41-52.
35. Frith,C.D., Blakemore,S.J. & Wolpert,D.M. (2000) Abnormalities in the awareness and control of action. *Philos.Trans.R.Soc.Lond B Biol.Sci.*, **355**, 1771-1788.

36. Fuster JM. (2001) The Module: Crisis of a Paradigm. *Neuron* 26[1], 51-53.
37. Gerloff C., Grodd W., Altenmüller E., Kolb R., Naegele T., Klose U., Voigt K. & Dichgans J. (1996) Coregistration of EEG and fMRI in a simple motor task. *Human Brain Mapping*.
38. Geyer,S., Ledberg,A., Schleicher,A., Kinomura,S., Schormann,T., Burgel,U., Klingberg,T., Larsson,J., Zilles,K. & Roland,P.E. (1996) Two different areas within the primary motor cortex of man. *Nature*, **382**, 805-807.
39. Geyer,S., Matelli,M., Luppino,G. & Zilles,K. (2000) Functional neuroanatomy of the primate isocortical motor system. *Anat.Embryol.(Berl)*, **202**, 443-474.
40. Goldberg G. (1985) Supplementary motor area structure and function: review and hypotheses. *Behavioural Brain Sciences*.
41. Goldberg,G., Mayer,N.H. & Toglia,J.U. (1981) Medial frontal cortex infarction and the alien hand sign. *Arch.Neurol.*, **38**, 683-686.
42. Goldring,S. & Ratcheson,R. (1972) Human motor cortex: sensory input data from single neuron recordings. *Science*, **175**, 1493-1495.
43. Grafton,S.T., Arbib,M.A., Fadiga,L. & Rizzolatti,G. (1996) Localization of grasp representations in humans by positron emission tomography. 2. Observation compared with imagination. *Experimental Brain Research*, **112**, 103-111.
44. Grafton,S.T., Woods,R.P., Mazziotta,J.C. & Phelps,M.E. (1991) Somatotopic mapping of the primary motor cortex in humans: activation studies with cerebral blood flow and positron emission tomography. *Journal of Neurophysiology*, **66**, 735-743.
45. Grezes,J. & Decety,J. (2001) Functional anatomy of execution, mental simulation, observation, and verb generation of actions: a meta-analysis. *Hum.Brain Mapp.*, **12**, 1-19.
46. Grimm,C., Schreiber,A., Kristeva-Feige,R., Mergner,T., Hennig,J. & Lucking,C.H. (1998) A comparison between electric source localisation and fMRI during somatosensory stimulation. *Electroencephalography & Clinical Neurophysiology*, **106**, 22-29.
47. Haslinger,B., Erhard,P., Kampfe,N., Boecker,H., Rummeny,E., Schwaiger,M., Conrad,B. & Ceballos-Baumann,A.O. (2001) Event-related functional magnetic resonance imaging in Parkinson's disease before and after levodopa. *Brain*, **124**, 558-570.
48. Hausser,M., Spruston,N. & Stuart,G.J. (2000) Diversity and dynamics of dendritic signaling. *Science*, **290**, 739-744.
49. Hämläinen M.S. & Ilmoniemi R.J. (1991) Interpreting magnetic fields of the brain: minimum-norm estimates. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*.
50. Hill,D.L., Smith,A.D., Simmons,A., Maurer,C.R., Jr., Cox,T.C., Elwes,R., Brammer,M., Hawkes,D.J. & Polkey,C.E. (2000) Sources of error in comparing functional magnetic resonance imaging and invasive electrophysiological recordings. *J Neurosurg.*, **93**, 214-223.
51. Hlustik,P., Solodkin,A., Gullapalli,R.P., Noll,D.C. & Small,S.L. (2001) Somatotopy in human primary motor and somatosensory hand representations revisited. *Cerebral Cortex*, **11**, 312-321.
52. Howseman,A.M. & Bowtell,R.W. (1999) Functional magnetic resonance imaging: imaging techniques and contrast mechanisms. *Philos.Trans.R.Soc.Lond B Biol Sci.*, **354**, 1179-1194.

53. Ikeda,A., Luders,H.O., Burgess,R.C. & Shibasaki,H. (1992) Movement-related potentials recorded from supplementary motor area and primary motor area. Role of supplementary motor area in voluntary movements. *Brain*, **115**, 1017-1043.
54. Ikeda,A., Luders,H.O., Burgess,R.C. & Shibasaki,H. (1993) Movement-related potentials associated with single and repetitive movements recorded from human supplementary motor area. *Electroencephalography & Clinical Neurophysiology*, **89**, 269-277.
55. Ikeda,A., Luders,H.O., Collura,T.F., Burgess,R.C., Morris,H.H., Hamano,T. & Shibasaki,H. (1996) Subdural potentials at orbitofrontal and mesial prefrontal areas accompanying anticipation and decision making in humans: a comparison with Bereitschaftspotential. *Electroencephalography & Clinical Neurophysiology*, **98**, 206-212.
56. Ikeda,A., Luders,H.O., Shibasaki,H., Collura,T.F., Burgess,R.C., Morris,H.H., rd & Hamano,T. (1995) Movement-related potentials associated with bilateral simultaneous and unilateral movements recorded from human supplementary motor area. *Electroencephalography & Clinical Neurophysiology*, **95**, 323-334.
57. Jahanshahi,M., Jenkins,I.H., Brown,R.G., Marsden,C.D., Passingham,R.E. & Brooks,D.J. (1995) Self-initiated versus externally triggered movements. I. An investigation using measurement of regional cerebral blood flow with PET and movement-related potentials in normal and Parkinson's disease subjects. *Brain*, **118**, 913-933.
58. Jenkins,I.H., Jahanshahi,M., Jueptner,M., Passingham,R.E. & Brooks,D.J. (2000) Self-initiated versus externally triggered movements. II. The effect of movement predictability on regional cerebral blood flow. *Brain*, **123**, 1216-1228.
59. Jueptner,M., Stephan,K.M., Frith,C.D., Brooks,D.J., Frackowiak,R.S. & Passingham,R.E. (1997) Anatomy of motor learning. I. Frontal cortex and attention to action. *Journal of Neurophysiology*, **77**, 1313-1324.
60. Kakei,S., Hoffman,D.S. & Strick,P.L. (1999) Muscle and movement representations in the primary motor cortex. *Science*, **285**, 2136-2139.
61. Kawashima,R., Itoh,H., Ono,S., Satoh,K., Furumoto,S., Gotoh,R., Koyama,M., Yoshioka,S., Takahashi,T., Takahashi,K., Yanagisawa,T. & Fukuda,H. (1996b) Changes in regional cerebral blood flow during self-paced arm and finger movements. A PET study. *Brain Research*, **716**, 141-148.
62. Keller,I.& Heckhausen,H. (1990) Readiness potentials preceding spontaneous motor acts: voluntary vs. involuntary control. *Electroencephalography & Clinical Neurophysiology*, **76**, 351-361.
63. Kim,D.S., Duong,T.Q. & Kim,S.G. (2000) High-resolution mapping of iso-orientation columns by fMRI. *Nat.Neurosci.*, **3**, 164-169.
64. Knösche,T., Praamstra,P., Stegeman,D. & Peters,M. (1996) Linear estimation discriminates midline sources and a motor cortex contribution to the readiness potential. *Electroencephalography & Clinical Neurophysiology*, **99**, 183-190.
65. Kornhuber,H.H. & Deecke,L. (1964) Hirnpotentialänderungen beim Menschen vor und nach Willkürbewegungen, dargestellt mit Magnetbandspeicherung und Rückwärtsanalyse. *Pflügers Archiv*, **281**, 52.
66. Kornhuber,H.H., Deecke,L., Lang,W., Lang,M. & Kornhuber A. (1989) Will, volitional action, attention and cerebral potentials in man: Bereitschaftspotential, performance-related potentials, directed attentional potentials, EEG spectrum changes. In: Volitional Action (ed Hershberger W.A.), pp. 107-168.

67. Kristeva-Feige,R., Rossi,S., Pizzella,V., Tecchio,F., Romani,G.L., Erne,S., Edrich,J., Orlacchio,A. & Rossini,P.M. (1995) Neuromagnetic fields of the brain evoked by voluntary movement and electrical stimulation of the index finger. *Brain Research*, **682**, 22-28.
68. Kristeva-Feige,R., Walter,H., Lutkenhoner,B., Hampson,S., Ross,B., Knorr,U., Steinmetz,H. & Cheyne,D. (1994) A neuromagnetic study of the functional organization of the sensorimotor cortex. *Eur.J.Neurosci.*, **6**, 632-639.
69. Kristeva,R., Cheyne,D. & Deecke,L. (1991) Neuromagnetic fields accompanying unilateral and bilateral voluntary movements: topography and analysis of cortical sources. *Electroencephalography & Clinical Neurophysiology*, **81**, 284-298.
70. Lang,W., Cheyne,D., Kristeva,R., Beisteiner,R., Lindinger,G. & Deecke,L. (1991) Three-dimensional localization of SMA activity preceding voluntary movement. A study of electric and magnetic fields in a patient with infarction of the right supplementary motor area. *Experimental Brain Research*, **87**, 688-695.
71. Laplane,D., Talairach,J., Meininger,V., Bancaud,J. & Orgogozo,J.M. (1977) Clinical consequences of corticectomies involving the supplementary motor area in man. *J.Neurol.Sci.*, **34**, 301-314.
72. Larsson,J., Gulyas,B. & Roland,P.E. (1996) Cortical representation of self-paced finger movement. *Neuroreport*, **7**, 463-468.
73. Lee,B.I., Luders,H., Lesser,R.P., Dinner,D.S. & Morris,H.H., III (1986) Cortical potentials related to voluntary and passive finger movements recorded from subdural electrodes in humans. *Annals of Neurology*, **20**, 32-37.
74. Lewis,J.W. & Van Essen,D.C. (2000a) Corticocortical connections of visual, sensorimotor, and multimodal processing areas in the parietal lobe of the macaque monkey. *J.Comp Neurol.*, **428**, 112-137.
75. Lewis,J.W. & Van Essen,D.C. (2000b) Mapping of architectonic subdivisions in the macaque monkey, with emphasis on parieto-occipital cortex. *J.Comp Neurol.*, **428**, 79-111.
76. Logothetis,N. (2000) Can current fMRI techniques reveal the micro-architecture of cortex? *Nat.Neurosci*, **3**, 413-414.
77. Lutkenhoner,B., Menninghaus,E., Steinstrater,O., Wienbruch,C., Gissler,H.M. & Elbert,T. (1995) Neuromagnetic source analysis using magnetic resonance images for the construction of source and volume conductor model. *Brain Topography*, **7**, 291-299.
78. Lütkenhöner,B. (1992) *Möglichkeiten und Grenzen der neuromagnetischen Quellenanalyse*.
79. Mackinnon,C.D., Kapur,S., Hussey,D., Verrier,M.C., Houle,S., Tatton,W.G., Supplementary,m.a., Primary,m.c., Cingulate,m.a., Positron,e.t., Dipole,s.a., Movement,r. & cortical,p. (1996) Contributions of the mesial frontal cortex to the premovement potentials associated with intermittent hand movements in humans. *Human Brain Mapping*, **4**, 1-22.
80. Macpherson,J.M., Marangoz,C., Miles,T.S. & Wiesendanger,M. (1982) Microstimulation of the supplementary motor area (SMA) in the awake monkey. *Experimental Brain Research*, **45**, 410-416.
81. Matelli,M., Govoni,P., Galletti,C., Kutz,D.F. & Luppino,G. (1998) Superior area 6 afferents from the superior parietal lobule in the macaque monkey. *J.Comp Neurol.*, **402**, 327-352.
82. Matelli,M., Luppino,G. & Rizzolatti,G. (1991) Architecture of superior and mesial area 6 and the adjacent cingulate cortex in the macaque monkey. *Journal of Comparative Neurology*, **311**, 445-462.

83. Mattingley J.B., Husain M., Rorden C., Kennard C. & Driver J. (1998) Motor role of human inferior parietal lobe revealed in unilateral neglect patients. *Nature*, **392**.
84. Menon,R.S., Ogawa,S., Strupp,J.P. & Ugurbil,K. (1997) Ocular dominance in human V1 demonstrated by functional magnetic resonance imaging. *Journal of Neurophysiology*, **77**, 2780-2787.
85. Mountcastle,V.B. (1997) The columnar organization of the neocortex. *Brain*, **120**, 701-722.
86. Neshige,R., Luders,H., Friedman,L. & Shibasaki,H. (1988a) Recording of movement-related potentials from the human cortex. *Annals of Neurology*, **24**, 439-445.
87. Neshige,R., Luders,H. & Shibasaki,H. (1988b) Recording of movement-related potentials from scalp and cortex in man. *Brain*, **111**, 719-736.
88. Nunez,P.L. (1990) Localization of brain activity with electroencephalography. *Advances in Neurology*, **54:39-65.**, 39-65.
89. Ogawa,S., Lee,T.M., Kay,A.R. & Tank,D.W. (1990) Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A*, **87**, 9868-9872.
90. Okada,Y.C., Wu,J. & Kyuhou,S. (1997) Genesis of MEG signals in a mammalian CNS structure. *Electroencephalography & Clinical Neurophysiology*, **103**, 474-485.
91. Orgogozo,J.M. & Larsen,B. (1979) Activation of the supplementary motor area during voluntary movement in man suggests it works as a supramotor area. *Science*, **206**, 847-850.
92. Otte,M. (2001) Elastic registration of fMRI data using Bezier-spline transformations. *IEEE Trans.Med.Imaging*, **20**, 193-206.
93. Pandya,D.N. & Seltzer,B. (1982) Intrinsic connections and architectonics of posterior parietal cortex in the rhesus monkey. *J.Comp Neurol.*, **204**, 196-210.
94. Papez, J. W. (1937) A proposed mechanism of emotion. *Arch.Neurol.Psychiat.*, Chicago 38, 725-743.
95. Picard N. & Strick,P.L. (1996) Motor areas of the medial wall: a review of their location and functional activation. *Cerebral Cortex*.
96. Praamstra,P., Stegeman,D.F., Horstink,M.W. & Cools,A.R. (1996) Dipole source analysis suggests selective modulation of the supplementary motor area contribution to the readiness potential. *Electroencephalography & Clinical Neurophysiology*, **98**, 468-477.
97. Puce,A., Constable,R.T., Luby,M.L., McCarthy,G., Nobre,A.C., Spencer,D.D., Gore,J.C. & Allison,T. (1995) Functional magnetic resonance imaging of sensory and motor cortex: comparison with electrophysiological localization. *J Neurosurg.*, **83**, 262-270.
98. Rao,S.M., Binder,J.R., Hammeke,T.A., Bandettini,P.A., Bobholz,J.A., Frost,J.A., Myklebust,B.M., Jacobson,R.D. & Hyde,J.S. (1995) Somatotopic mapping of the human primary motor cortex with functional magnetic resonance imaging. *Neurology*, **45**, 919-924.
99. Rektor,I., Feve,A., Buser,P., Bathien,N. & Lamarche,M. (1994) Intracerebral recording of movement related readiness potentials: an exploration in epileptic patients. *Electroencephalography & Clinical Neurophysiology*, **90**, 273-283.
100. Rektor,I., Louvel,J. & Lamarche,M. (1998) Intracerebral recording of potentials accompanying simple limb movements: a SEEG study in epileptic patients. *Electroencephalography & Clinical Neurophysiology*, **107**, 277-286.

101. Remy,P., Zilbovicius,M., Leroy-Willig,A., Syrota,A. & Samson,Y. (1994) Movement- and task-related activations of motor cortical areas: a positron emission tomographic study. *Annals of Neurology* , **36**, 19-26.
102. Richter,W., Andersen,P.M., Georgopoulos,A.P. & Kim,S.G. (1997) Sequential activity in human motor areas during a delayed cued finger movement task studied by time-resolved fMRI. *Neuroreport*, **8**, 1257-1261.
103. Rizzolatti,G. & Arbib,M.A. (1998) Language within our grasp. *Trends Neurosci.*, **21**, 188-194.
104. Rizzolatti,G., Fogassi,L. & Gallese,V. (1997) Parietal cortex: from sight to action. *Current Opinion in Neurobiology*, **7**, 562-567.
105. Rizzolatti,G., Gentilucci,M., Camarda,R.M., Gallese,V., Luppino,G., Matelli & Fogassi,L. (1990) Neurons related to reaching-grasping arm movements in the rostral part of area 6 (area 6a beta). *Experimental Brain Research*, **82**, 337-350.
106. Rizzolatti,G., Luppino,G. & Matelli,M. (1996) The classic supplementary motor area is formed by two independent areas. *Advances in Neurology*, **70**, 45-56.
107. Rizzolatti,G., Luppino,G. & Matelli,M. (1998) The organization of the cortical motor system: new concepts. *Electroencephalography & Clinical Neurophysiology*, **106**, 283-296.
108. Roland,P.E. (1993) *Brain Activation*. John Wiley & Sons.
109. Roland,P.E., Larsen,B., Lassen,N.A. & Skinhoj,E. (1980) Supplementary motor area and other cortical areas in organization of voluntary movements in man. *Journal of Neurophysiology*, **43**, 118-136.
110. Romo,R., Scarnati,E. & Schultz,W. (1992) Role of primate basal ganglia and frontal cortex in the internal generation of movements. II. Movement-related activity in the anterior striatum. *Experimental Brain Research*, **91**, 385-395.
111. Romo,R. & Schultz,W. (1992) Role of primate basal ganglia and frontal cortex in the internal generation of movements. III. Neuronal activity in the supplementary motor area. *Experimental Brain Research*, **91**, 396-407.
112. Rumeau,C., Tzourio,N., Murayama,N., Peretti-Viton,P., Levrier,O., Joliot,M., Mazoyer,B. & Salamon,G. (1994) Location of hand function in the sensorimotor cortex: MR and functional correlation. *AJNR Am.J.Neuroradiol.*, **15**, 567-572.
113. Sadato,N., Ibanez,V., Campbell,G., Deiber,M.P., Le Bihan,D. & Hallett,M. (1997) Frequency-dependent changes of regional cerebral blood flow during finger movements: functional MRI compared to PET. *J.Cereb.Blood Flow Metab*, **17**, 670-679.
114. Sakata,H., Taira,M., Kusunoki,M., Murata,A. & Tanaka,Y. (1997) The TINS Lecture. The parietal association cortex in depth perception and visual control of hand action. *Trends Neurosci.*, **20**, 350-357.
115. Salmelin,R., Forss,N., Knuutila,J. & Hari,R. (1995) Bilateral activation of the human somatomotor cortex by distal hand movements. *Electroencephalography & Clinical Neurophysiology*, **95**, 444-452.
116. Sanes,J.N. & Donoghue,J.P. (2000) Plasticity and primary motor cortex. *Annu.Rev.Neurosci.*, **23:393-415.**, 393-415.
117. Sanes,J.N. & Schieber,M.H. (2001) Orderly somatotopy in primary motor cortex: does it exist? *Neuroimage.*, **13**, 968-974.

118. Scherg M. (1990) Fundamentals of dipole source potential analysis. *Advances in Audiology* 6, 40-69.
119. Schieber, M.H. & Poliakov, A.V. (1998) Partial inactivation of the primary motor cortex hand area: effects on individuated finger movements. *Journal of Neuroscience*, **18**, 9038-9054.
120. Schreiber, A. (2000) *Funktionelle Magnetresonanztomographie des primären Sensomotorcortex bei Patienten mit intracraniellen Tumoren unter Nutzung des BOLD-Kontrastes*.
121. Seitz, R.J., Schlaug, G., Knorr, U., Steinmetz, H., Tellmann, L. & Herzog, H. (1996) Neurophysiology of the human supplementary motor area. Positron emission tomography. *Advances in Neurology*, **70:167-75**, 167-175.
122. Seung, H.S. (2000) Half a century of Hebb. *Nat. Neurosci.*, **3 Suppl:1166**, 1166.
123. Shadlen, M.N. & Newsome, W.T. (1996) Motion perception: seeing and deciding. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **93**, 628-633.
124. Shibasaki, H., Sadato, N., Lyshkow, H., Yonekura, Y., Honda, M., Nagamine, T., Suwazono, S., Magata, Y., Ikeda, A. & Miyazaki, M. (1993) Both primary motor cortex and supplementary motor area play an important role in complex finger movement. *Brain*, **116**, 1387-1398.
125. Shima, K., Aya, K., Mushiaki, H., Inase, M., Aizawa, H. & Tanji, J. (1991) Two movement-related foci in the primate cingulate cortex observed in signal-triggered and self-paced forelimb movements. *Journal of Neurophysiology*, **65**, 188-202.
126. Sirigu, A., Duhamel, J.R., Cohen, L., Pillon, B., Dubois, B. & Agid, Y. (1996) The mental representation of hand movements after parietal cortex damage. *Science*, **273**, 1564-1568.
127. Slater, C.R. (1985) Orchestration at the synapse. *Nature*, **315**, 543.
128. Smith W.K. (1945) The functional significance of the rostral cingulate cortex as revealed by its response to electrical excitation. *Journal of Neurophysiology* 8, 241-255.
129. Snyder, L.H., Batista, A.P. & Andersen, R.A. (1997) Coding of intention in the posterior parietal cortex. *Nature*, **386**, 167-170.
130. Steinmetz, H., Furst, G. & Meyer, B.U. (1989) Craniocerebral topography within the international 10-20 system. *Electroencephalography & Clinical Neurophysiology*, **72**, 499-506.
131. Stephan, K.M., Fink, G.R., Passingham, R.E., Silbersweig, D., Ceballos, B., AO, Frith, C.D. & Frackowiak, R.S. (1995) Functional anatomy of the mental representation of upper extremity movements in healthy subjects. *Journal of Neurophysiology*, **73**, 373-386.
132. Stepniewska, I., Preuss, T.M. & Kaas, J.H. (1993) Architectonics, somatotopic organization, and ipsilateral cortical connections of the primary motor area (MI) of owl monkeys. *Journal of Comparative Neurology*, **330**, 238-271.
133. Tarkka, I.M. (1994) Electrical source localization of human movement-related cortical potentials. *International Journal of Psychophysiology*, **16**, 81-88.
134. Thatcher, R.W. (1995) Tomographic electroencephalography/magnetoencephalography. Dynamics of human neural network switching. *Journal of Neuroimaging*, **5**, 35-45.
135. Todorov, E. (1998) *Studies of Goal directed Movement*.
136. Todorov, E. (2000) Direct cortical control of muscle activation in voluntary arm movements: a model. *Nat. Neurosci.*, **3**, 391-398.

137. Toro,C., Matsumoto,J., Deuschl,G., Roth,B.J. & Hallett,M. (1993) Source analysis of scalp-recorded movement-related electrical potentials. *Electroencephalography & Clinical Neurophysiology*, **86**, 167-175.
138. Tyszka,J.M., Grafton,S.T., Chew,W., Woods,R.P. & Colletti,P.M. (1994) Parceling of mesial frontal motor areas during ideation and movement using functional magnetic resonance imaging at 1.5 tesla. *Annals of Neurology*, **35**, 746-749.
139. Urbano,A., Babiloni,C., Onorati,P. & Babiloni,F. (1996) Human cortical activity related to unilateral movements. A high resolution EEG study. *Neuroreport*, **8**, 203-206.
140. Urbano,A., Babiloni,C., Onorati,P., Carducci,F., Ambrosini,A., Fattorini,L. & Babiloni,F. (1998) Responses of human primary sensorimotor and supplementary motor areas to internally triggered unilateral and simultaneous bilateral one-digit movements. A high-resolution EEG study. *Eur.J.Neurosci.*, **10**, 765-770.
141. Uutela,K., Hamalainen,M. & Somersalo,E. (1999) Visualization of magnetoencephalographic data using minimum current estimates. *Neuroimage.*, **10**, 173-180.
142. Vorobiev,V., Govoni,P., Rizzolatti,G., Matelli,M. & Luppino,G. (1998) Parcellation of human mesial area 6: cytoarchitectonic evidence for three separate areas. *Eur.J.Neurosci.*, **10**, 2199-2203.
143. Wagner M. and Fuchs M. (1998) *Model-based EEG and MEG source reconstruction methods*.
144. Walter,H., Kristeva,R., Knorr,U., Schlaug,G., Huang,Y., Steinmetz,H., Nebeling,B., Herzog,H. & Seitz,R.J. (1992) Individual somatotopy of primary sensorimotor cortex revealed by intermodal matching of MEG, PET, and MRI. *Brain Topography*, **5**, 183-187.
145. White,L.E., Andrews,T.J., Hulette,C., Richards,A., Groelle,M., Paydarfar,J. & Purves,D. (1997) Structure of the human sensorimotor system. I: Morphology and cytoarchitecture of the central sulcus. *Cerebral Cortex*, **7**, 18-30.
146. Wiesendanger,M. (1980) Organization of secondary motor areas of cerebral cortex. In: *Handbook of Physiology*. pp. 1121-1147.
147. Wildgruber,D., Erb,M., Klose,U. & Grodd,W. (1997) Sequential activation of supplementary motor area and primary motor cortex during self-paced finger movement in human evaluated by functional MRI. *Neurosci.Lett.*, **227**, 161-164.
148. Wise,S.P., Boussaoud,D., Johnson,P.B. & Caminiti,R. (1997) Premotor and parietal cortex: corticocortical connectivity and combinatorial computations. *Annu.Rev.Neurosci.*, **20:25-42.**, 25-42.
149. Wise,S.P., Fried,I., Olivier,A., Paus,T., Rizzolatti,G. & Zilles,K.J. (1996) Workshop on the anatomic definition and boundaries of the supplementary sensorimotor area. *Advances in Neurology*, **70**, 489-495.
150. Wolpert,D.M. & Ghahramani,Z. (2000) Computational principles of movement neuroscience. *Nat.Neurosci.*, **3 Suppl:1212-7.**, 1212-1217.
151. Wolpert,D.M., Goodbody,S.J. & Husain,M. (1998) Maintaining internal representations: the role of the human superior parietal lobe. *Nat.Neurosci.*, **1**, 529-533.
152. Yang,X., Hyder,F. & Shulman,R.G. (1996) Activation of single whisker barrel in rat brain localized by functional magnetic resonance imaging. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A*, **93**, 475-478.

153. Yazawa,S., Ikeda,A., Kunieda,T., Ohara,S., Mima,T., Nagamine,T., Taki,W., Kimura,J., Hori,T. & Shibasaki,H. (2000) Human presupplementary motor area is active before voluntary movement: subdural recording of Bereitschaftspotential from medial frontal cortex. *Experimental Brain Research*, **131**, 165-177.
154. Yousry,T.A., Schmid,U.D., Alkadhi,H., Schmidt,D., Peraud,A., Buettner,A. & Winkler,P. (1997) Localization of the motor hand area to a knob on the precentral gyrus. A new landmark. *Brain*, **120**, 141-157.
155. Zador,A.M. (2000) The basic unit of computation. *Nat.Neurosci.*, **3 Suppl:1167**, 1167.
156. Zilles,K. & Rehkämper G. (1998) *Funktionelle Neuroanatomie*. Springer, Berlin.
157. Zilles,K., Schlaug,G., Geyer,S., Luppino,G., Matelli,M., Qu,M., Schleicher & Schormann,T. (1996) Anatomy and transmitter receptors of the supplementary motor areas in the human and nonhuman primate brain. [Review] [90 refs]. *Advances in Neurology*, **70**, 29-43.