

Aus der Klinik und Poliklinik für Physikalische Medizin und Rehabilitation
Klinikum Großhadern der Ludwig-Maximilians-Universität München
Kommissarischer Direktor: Prof. Dr. med. Dipl.-Ing. Volkmar Jansson

Reliabilität motorischer fMRT Paradigmen

Dissertation

Zum Erwerb des Doktorgrades der Humanmedizin
an der medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Vorgelegt von
Dorothea Jörg
aus
München
2011

Mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dipl.-Ing. Volkmar Jansson

Mitberichterstatter: PD Dr. med. Thomas Meindl

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. Josef Ilmberger

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Maximilian Reiser, FACR,
FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 3. Februar 2011

Danksagung:

Mein besonderer Dank gilt Prof. Dr. med. Dipl.-Ing. Volkmar Jansson für die Bereitstellung des Themas.

Dr. Joe Ilmberger möchte ich herzlich für die Unterstützung bei der Ausarbeitung der Fragestellung, der fachlichen sowie sprachlichen Unterstützung und Überarbeitung und der angenehmen Zusammenarbeit danken.

Besten Dank möchte ich Dr. Sabine Rau, Dr. Patrick Havel und Dr. Phillip Bruhns sowie Dr. Bernhard Braun für die Unterstützung bei den Messungen und der Auswertung aussprechen.

Mein Dank gilt weiter der radiologischen Abteilung, die die Messungen im MRT Gerät möglich machten.

Danken möchte ich auch Hendrik Rösner, Michael Hertweck, Dr. Ralf Bruckmoser und Dr. Daniela Brandl für ihre geduldige und kompetente Unterstützung bei der Formatierung dieser Arbeit.

Dr. Homajoun Maslehaty bin ich sehr dankbar für die Durchsicht dieser Arbeit.

Inhaltsverzeichnis:

Zusammenfassung	5
1. Einleitung.....	7
1.1 Geschichte der fMRT und Funktionsweise.....	7
1.2 Anatomie des motorischen Systems	8
1.3 fMRT-Studien	12
1.3.1 Paradigmen zur Untersuchung motorischer Areale	12
1.3.2 Reliabilität	16
2. Methoden.....	21
2.1 Probanden.....	21
2.2 Paradigma.....	21
2.3 Datenaquisition mittels fMRT und technische Daten	22
2.4 Versuchsablauf	23
2.5 Auswertung	24
3. Ergebnisse.....	26
3.1 Verhaltensdaten	26
3.2 SPM Gruppenstudien	28
3.3 Voxelcounts.....	35
3.4 Reliabilität.....	36
4. Diskussion	39
4.1 Aktivierte Areale	39
4.2 Reliabilität.....	40
4.3 Ausblick.....	42
5. Literaturverzeichnis	45

Zusammenfassung

Die funktionelle Magnetresonanztomographie oder kurz fMRT hat in den letzten Jahren stark an Bedeutung gewonnen. Insbesondere die Erforschung von kortikalen und subkortikalen Aktivierungen bei motorischen Aufgaben hat mittels fMRT entscheidende Fortschritte gemacht. Vergleichsweise wenig bekannt ist allerdings über die Reliabilität solcher Messungen. Gerade im Hinblick auf die Verwendung entsprechender Ergebnisse zur Planung neurochirurgischer intrakranieller Eingriffe ist eine hohe Reliabilität jedoch unabdingbar. Ziel dieser Studie ist es, die bei einer Fingerbewegungsaufgabe aktivierten Kortextareale und die Reliabilität dieser Aktivierungen in Wiederholungsmessungen zu untersuchen.

Der Versuchsaufbau umfasste drei Bedingungen: Die Probanden sollten zunächst auf einen in unregelmäßigen Abständen präsentierten auditiven Stimulus mit einem Tastendruck reagieren. In der folgenden Bedingung sollten sie den Tastendruck zu einem regelmäßigen auditiven Stimulus synchronisieren. Im direkten Anschluss daran sollten die Probanden den eben gehörten regelmäßigen Rhythmus ohne weitere Reizvorgabe per Tastendruck generieren. 14 Probanden nahmen an jeweils 3 Tagen an dem Versuch teil. Nach vorheriger Instruktion und Einübung des Versuchs begann die fMRT-Messung in einem 1,5 T Gerät (Siemens Vision). Gemessen wurden auf Verhaltensebene die Antwortzeiten, also die Zeitspanne zwischen Stimuluspräsentation und motorischer Antwort, sowie die Aktivierung entsprechender Hirnareale in den einzelnen Bedingungen. Berechnet wurden dann Reliabilitätskoeffizienten zur Überprüfung der Reproduzierbarkeit der jeweiligen Aktivationsmuster.

In allen drei Bedingungen wurde Aktivierung im Gyrus präzentralis, in der SMA, im Rolandischen Operculum sowie in der Insel gemessen. Die Stärke der Aktivierung in denjenigen Arealen, die in allen drei Bedingungen zu finden waren, unterschieden sich dabei nicht signifikant voneinander.

In Abhängigkeit von der jeweiligen Bedingung waren differentiell weitere Areale aktiv. In der Bedingung Reagieren waren Teile des Gyrus frontalis medius sowie des Gyrus temporalis medius superior aktiv. Im Gegensatz zur Bedingung Reagieren wird in der Bedingung Synchronisieren und in der Bedingung Generieren Aktivierung in der pars opercularis des Gyrus frontalis inferior gemessen. In der Bedingung Generieren

wurde auch im Gyrus postzentralis, der Pars orbitalis und im Temporalpol Aktivations gemessen.

Die höchste Reproduzierbarkeit zeigten die Aktivationsmuster der SMA sowie des Gyrus präzentralis. Der Reliabilitätskoeffizient der Aktivierung in der SMA während der Bedingung Generieren lag bei 0,45, der Reliabilitätskoeffizient der Aktivierung im Gyrus präzentralis bei 0,44. Das bedeutet, dass 44% der Aktivierungen über alle 3 Messzeitpunkte reproduzierbar waren. In oben genannten weiteren Arealen, wie z. B. im Temporallappen, waren die Aktivierungen kaum oder gar nicht reproduzierbar.

Auch variierte die Reliabilität der entsprechenden Areale je nach Bedingung. So ist die Reproduzierbarkeit der Aktivierung der SMA während der Bedingung Synchronisieren wesentlich geringer ist als während der Bedingung Generieren. Mögliche Einflüsse für die geschilderten Beobachtungen, die Verwendung der fMRT im Hinblick auch auf neurochirurgische Eingriffe sowie Literaturvergleiche werden diskutiert.

1. Einleitung

1.1 Geschichte der fMRT und Funktionsweise

Die entscheidenden Vorarbeiten auf dem Weg zur funktionellen Kernspintomographie lieferten 1946 Felix Bloch und Edward Purcell. Sie zeigten, dass Atomkerne einen Eigendrehimpuls besitzen und dass diese sog. Spins sich in einem Magnetfeld manipulieren lassen. Je nachdem, wie die Spins ausgelenkt werden, lassen sich Rückschlüsse auf Eigenschaften des Gewebes oder, wie in der fMRT, auf den Oxigenierungszustand des Blutes ziehen. Thulburn et al. (1982) wiesen nach, dass die magnetische Suszeptibilität tatsächlich vom Oxigenierungszustand des Blutes abhängt.

Ogawa et al. (1990) zeigten, dass der Oxigenierungszustand des Blutes in Gradientenechobildern die Darstellung des Kontrasts von Venen beeinflusst. Diesen Effekt bezeichnet man als den BOLD-Effekt, den Blood Oxigenation Level Dependency Effekt. Ogawa et al. (1992) beobachteten bei gewichteten funktionellen Stimulationsexperimenten Signaländerungen, die ebenfalls auf den BOLD-Effekt zurückgeführt wurden. Dass diese Signalunterschiede tatsächlich mit der Sauerstoffoxigenierung zusammenhängen, wurde in zahlreichen Studien Hoppel et al. (1993), Stehling et al. (1993), Prielmeier et al. (1994), Hoogenraad et al. (1998) belegt. Bei gezielten Veränderungen des Atemgases wurden in der Bilddarstellung Signal- und Relaxationszeitänderungen beobachtet. Dieser Effekt lässt sich folgendermaßen erklären: in Hirnregionen vermehrter Aktivität kommt es auf Grund des erhöhten Sauerstoffbedarfs zu einer Mehrdurchblutung. Der Anteil des desoxygenierten Hämoglobins ist höher als in weniger aktiven Arealen, denn der Sauerstoff wird an die aktiven Areale abgegeben. Da oxygeniertes Blut diamagnetische und desoxygeniertes Blut paramagnetische Eigenschaften besitzt, kommt es bei T2-gewichteten Echo-Planar-Sequenzen zu einer regionalen Signalintensitätserhöhung im aktivierten Areal. Dieser Effekt wird bei den Untersuchungen ausgenutzt. Im einfachsten Fall wird eine Kontrollbedingung mit einer Ruhebedingung verglichen. So kann der in der Kontrollbedingung veränderte Blutfluss Rückschlüsse auf die aktivierten Hirnareale geben. Wie in der vorliegenden Studie wird häufig ein Blockdesign gewählt. Dabei wird in einer Messung ein festgelegtes Muster bestehend aus Ruhebedingung und Kontrollbedingung mehrmals wiederholt. Da der BOLD Effekt sehr gering ist, kann nur durch

Mehrfachmessung der Kontroll- und Ruhebedingung die tatsächlich vermehrte Aktivierung im entsprechenden Areal dargestellt werden.

1.2. Zentrale Regulation der Willkürmotorik

An der Generierung und Ausführung der Willkürmotorik sind unterschiedliche funktionelle Hirnareale beteiligt, die in einem komplexen Verschaltungskreis agieren. Daran beteiligt sind das limbische System, der Assoziationskortex, die Basalganglien, das Kleinhirn, der Thalamus und die motorischen Kortexareale. Im Folgenden werden die Funktion und das Zusammenspiel der einzelnen Hirnareale zur Entwicklung von Bewegungsabläufen dargestellt. Besonderes Augenmerk wird auf den motorischen Kortex und die pyramidale Motorik gerichtet.

Limbisches System

Zum limbischen System werden der Hippocampus mit Fornix, der Gyrus cinguli, der Gyrus parahippocampalis, das Corpus amygdaloideum und die Corpora mamillaria gezählt. Die Funktionen des limbischen Systems sind vielschichtig. Neben Beeinflussung des Affektes und vieler vegetativer Parameter ist der Einfluss auf die lokomotorische Komponente zu betonen. Im Speziellen wird dies durch Faserverbindungen des Gyrus cinguli zu den Basalganglien verdeutlicht.

Grob vereinfacht entsteht der Impuls oder die Absicht, eine Bewegung auszuführen im limbischen System. Dieser Impuls gelangt zum Assoziationskortex. Dort wird ein erstes Bewegungsmuster entworfen. Diese Information wird zur weiteren Modulation zu den Basalganglien und zum Kleinhirn projiziert.

Basalganglien

Als Basalganglien (oder auch Stammganglien) werden funktionell zusammenhängende Strukturen bezeichnet, die anatomisch vom Kortex abzugrenzen sind und deren Zusammenspiel eine wichtige Funktion in der Generierung und Regulation der Willkürmotorik einnimmt.

Zu den Basalganglien gehören der Nucleus subthalamicus, das Pallidum, das Claustrum und das Striatum, welches sich aus dem Nucleus caudatus und dem Putamen zusammensetzt.

Die Basalganglien bewirken eine Feinabstimmung der vom Assoziationskortex entworfenen Bewegungsimpulse. Situationsgerechte Bewegungsimpulse werden gefördert, nicht sinnvoll erscheinende Impulse unterdrückt. Die zugelassenen Impulse werden zum einen in den Thalamus und zum anderen in das Kleinhirn projiziert.

Kleinhirn

Das Kleinhirn wird funktionell in das Vestibulocerebellum, Spinocerebellum und Pontocerebellum eingeteilt. Während das Vestibulocerebellum für die Stabilisierung des Ganges, Standes und der Koordination zuständig ist und das Spinocerebellum über spinocerebelläre und rubrocerebelläre Bahnsysteme den Muskeltonus und die Feinmotorik der Extremitätenmuskulatur reguliert, ist das Pontocerebellum für die Feinabstimmung bei der Generierung der willkürlichen Motorik verantwortlich. Die vom Assoziationskortex ankommenden Impulse werden moduliert und dann zum Thalamus weitergeleitet.

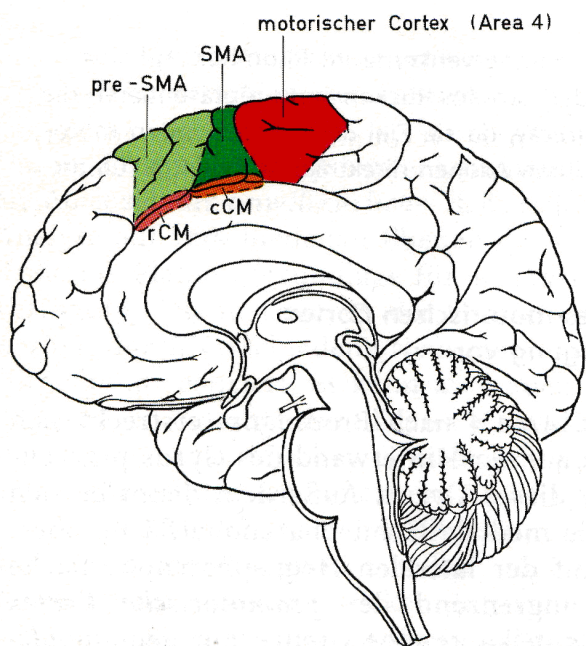
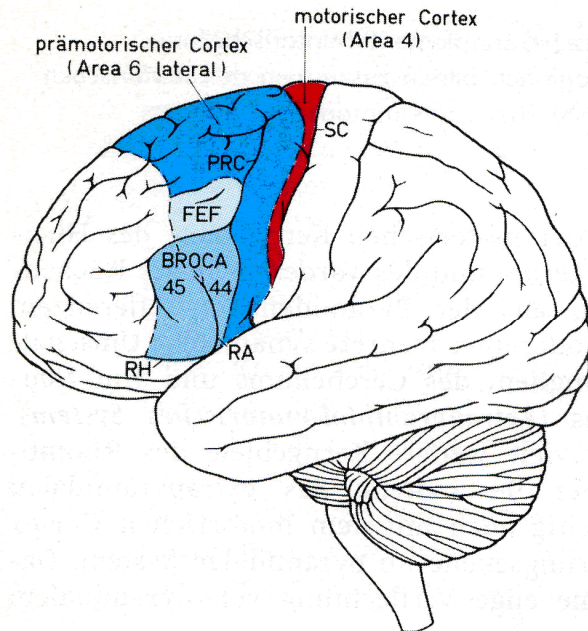
Thalamus

Die komplexe Funktion des Thalamus als „das Tor zum Bewusstsein“ soll an dieser Stelle lediglich im Zusammenhang des Schaltkreises der Entstehung der Willkürmotorik im Sinne der somatomotorischen Verschaltungen angeschnitten werden. Die vom Pontocerebellum und den Basalganglien eingehenden Bewegungsimpulse werden in den Nucleus ventralis anterolateralis verschaltet und der „zugelassene“ Bewegungsimpuls direkt an die motorischen Kortexareale weitergeleitet. Wichtig ist die somatotopische Gliederung der Bewegungsimpulse im Thalamuskern, die sich ebenfalls im motorischen Kortex wiederfindet.

Motorischer Kortex und Pyramidenbahn

Der primär motorische Kortex (auch Motorkortex genannt, Area 4 nach Brodmann) ist im Gyrus präzentralis des Frontallappens lokalisiert und ist durch den Sulcus centralis vom Parietallappen getrennt (Abbildung 1). Rostral an den Motorkortex grenzt der prämotorische Kortex und geht dort in das supplementärmotorische Areal (SMA) über (Area 6 und 8). Weiterhin wird das Broca Sprachzentrum im pars opercularis des Gyrus frontalis inferior (Area 44) zum prämotorischem Areal hinzugezählt.

Der Motorkortex ist die letzte Station des komplexen Verschaltungskreises zur Generierung der Willkürmotorik. Er erhält modulierte Bewegungsimpulse und leitet diese Impulse über die Pyramidenbahn an die ausführenden Organe weiter.



Lateralansicht auf die Großhirnhemisphäre mit den wichtigsten motorischen Cortexarealen

- cCM hinteres cingulär-motorisches Areal
- FEF frontales Augenfeld
- pre-SMA prä-supplementär-motorisches Areal
- PRC Sulcus präcentralis
- RA Ramus ascendens fissurae lateralis
- rCM vorderes cingulär-motorisches Areal
- RH Ramus horizontalis fissurae lateralis
- SC Sulcus centralis
- SMA supplementär-motorisches Areal
- 44, 45 Areae 44 und 45 der Broca-Region

Abbildung 1 (Zilles and Rehkämper 1998)
Anatomische Darstellung des Motorkortex

Wie bereits angedeutet, weist der Motorkortex eine strenge somatotopische Gliederung auf. Dabei nehmen stark differenzierte Areale entsprechend mehr Platz ein als weniger differenzierte Areale. So ist beispielsweise das Handareal im Größenverhältnis überdimensional repräsentiert.

Stellt man die motorischen Funktionsareale entlang des Motorkortex dar, so erhält man das Bild des motorischen Homunkulus (Abbildung 2).

Die Kenntnis der funktionellen motorischen Kortexareale hat große diagnostische und therapeutische Konsequenz. Wichtige diagnostische Relevanz hat dabei die Lage des Bein- und Fußareals an der medialen Seite des Motokortex, das bis in den Interhemisphärenspalt reicht.

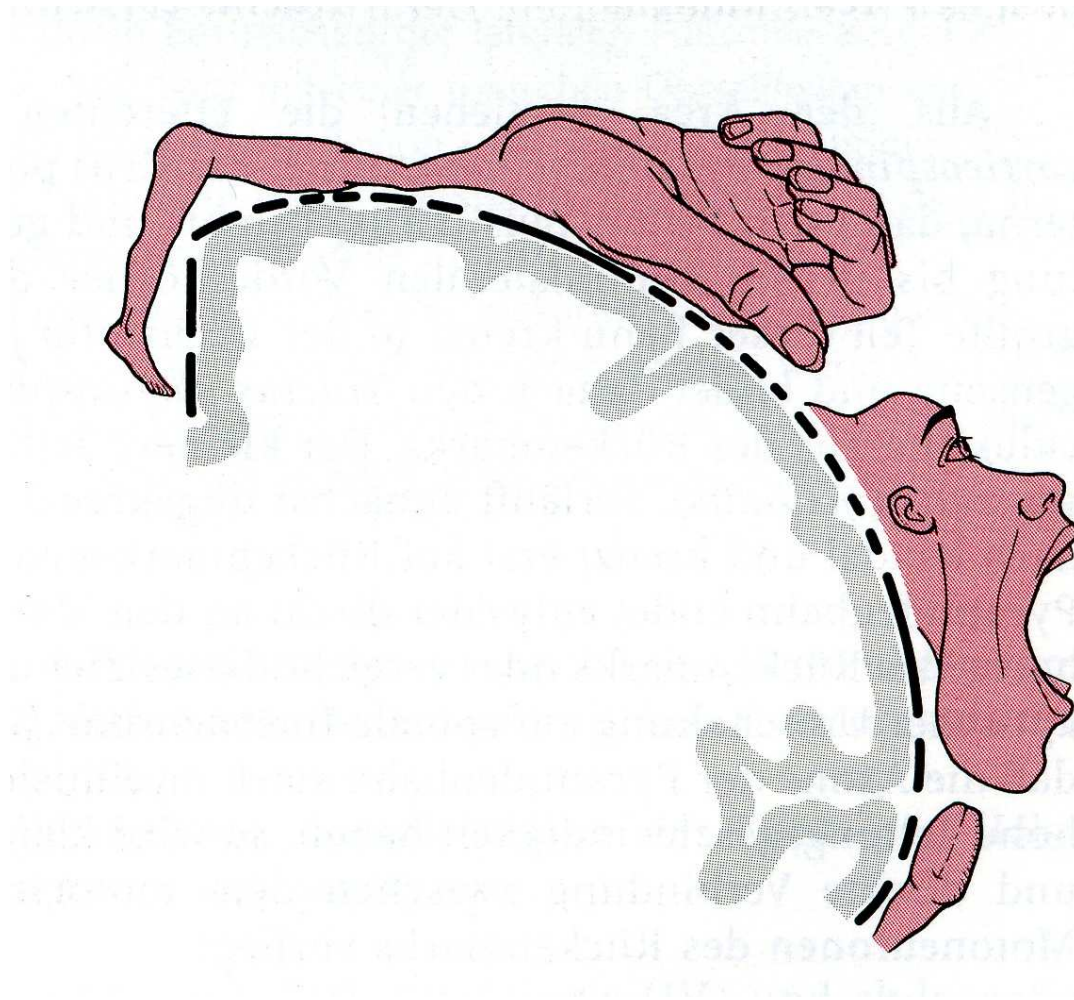


Abbildung 2 (Zilles and Rehkämper 1998)
Motorischer Homunculus

Die Pyramidenbahn ist die Hauptefferenz des motorischen Kortex und wird zur Hälfte aus Fasern des Gyrus präzentralis gebildet. Weitere Anteile erhält sie aus der Area 6, 8, 44 und aus der somatosensiblen Rinde. Die Pyramidenbahn verläuft durch die Capsula interna und gelangt zu den Hirnnervenkernen im Hirnstamm. In der Medulla oblongata kreuzen die Fasern zur Gegenseite und gelangen zu den Motoneuronen auf Rückenmarksebene.

Über Faserverbindungen zum Kleinhirn kann der komplex entstandene Bewegungsimpuls über Feedbackmechanismen noch einmal reguliert und korrigiert werden.

1.3 fMRT-Studien

1.3.1 Paradigmen zur Untersuchung motorischer Areale

Es folgt ein Überblick über Studien, insbesondere fMRT Studien, in denen drei verschiedene motorische Modi untersucht wurden: Reagieren, Synchronisieren und Generieren. Dabei wird beim Reagieren mittels Tastendruck auf einen visuellen oder auditorischen Stimulus geantwortet, beim Synchronisieren soll ein bestimmter Rhythmus durch Tastendruck beibehalten werden. Beim Generieren sollen Bewegungen, hier Tastendruck ohne externe Auslöser, weitergeführt werden.

Zunächst sind Arbeiten aufgeführt, die Reaktionsmodus mit dem Synchronisationsmodus verglichen.

Thickbroom et al. (2000) untersuchten die Rolle der SMA bei Bewegungen auf visuelle Reize, die entweder in unregelmäßigen Zeitabständen (Reaktionsmodus) oder in regelmäßigen Zeitabständen (Synchronisationsmodus) erschienen. Die SMA wurde dabei unterteilt in kaudale (SMA-proper) und rostrale SMA (pre-SMA). Die kaudale SMA war sowohl bei der Bewegung im Reaktionsmodus als auch bei der Bewegung im Synchronisationsmodus aktiv. Im Reaktionsmodus war das Signal in der kaudalen SMA größer als im Synchronisationsmodus. Im primär sensomotorischen Kortex war kein Unterschied zwischen den Modi zu erkennen.

Jäncke et al. (2000) verwendeten ein Paradigma, bei dem zunächst Fingerbewegungen zu regelmäßigen Reizen synchronisiert und dann diese Fingerbewegungen (ohne externen Reiz) im gleichen Rhythmus weitergeführt werden sollten. Als Reize nutzen sie visuelle und auditorische Stimuli. Während des

Synchronisierens mit auditorischen Reizen fand sich eine größere Aktivierung im Gyrus temporalis superior, verglichen mit der Bedingung Generieren, bei der die Probanden keinen Stimulus erhielten Jäncke et al. (2000), Lewis et al. (2004). Die Aktivierung im ventralen prämotorischen Kortex, dem linken Lobus parietalis inferior, der SMA, dem rechten Cerebellum inferior und dem linken Thalamus war während auditorischer Reizung größer. Unter visueller Stimulation größer hingegen war die Aktivierung im rechten Cerebellum superior, dem Vermis sowie dem rechten Lobus parietalis inferior ausgedehnter. Bei allen Bedingungen fand sich Aktivität im dorsalen lateralen prämotorischen Kortex, im primär motorischen Kortex, im primär somatosensorischen Kortex, im Lobus parietalis inferior, in der SMA, im rechten Cerebellum und in der Vermisregion.

Nakai et al. (2003) verwendeten ein Paradigma mit Fingerbewegungen auf in regelmäßigen Abständen dargebotene visuelle Stimuli sowie einer Synchronisationsaufgabe, bei der die Probanden zum selben Stimulus (1Hz), jedoch in unterschiedlicher Häufigkeit (0,5Hz; 2Hz) Fingerbewegungen ausführen sollten. Die Aktivierung im primär somatosensorischen Kortex korrelierte mit der Anzahl der Bewegungen. Die SMA, der linke dorsale prämotorische Kortex, der linke Lobus parietalis superior und das rechte Cerebellum waren am stärksten aktiviert, je komplexer der auszuführende Rhythmus war. Nakai et al. schlossen daraus, dass diese Regionen bei der Generierung komplexer visuell getriggelter Bewegungssequenzen direkt beteiligt sind.

Toma et al. (2003) schreiben der SMA eine wichtige Rolle bei Fingerbewegungen im Reaktionsmodus zu. Sie untersuchten in einer fMRT-Studie die Aktivierung in der SMA in einer Bewegungsaufgabe. Die Probanden führten eine Synchronisations- und eine Reaktionsaufgabe aus. Dabei gab es eine Aufgabe, bei der die Probanden zu einem regelmäßigen Stimulus reagieren und dann Synchronisieren sollten. In der Bedingung, in der die Probanden auf den regelmäßigen Stimulus reagierten, war mehr Aktivierung in der SMA vorhanden als in der Bedingung, in der sie den regelmäßigen Stimulus synchronisierten.

Lewis et al. (2004) untersuchten die Aktivationsmuster bei Rahmenbedingungen einer Fingerbewegungsaufgabe. Die Probanden führten Tastendruck zuerst zu einem auditorischen Reiz im Reaktionsmodus aus und sollten dann den entsprechenden Rhythmus im Generationsmodus, also ohne äußeren Reiz,

beibehalten. Im Generationsmodus war die Aktivierung in SMA und Basalganglien vergleichsweise am größten.

Im Folgenden werden die Untersuchungen vorgestellt, bei denen die Probanden eine Synchronisationaufgabe ausführen sollten.

Die Aktivierung kortikaler Areale bei selbstbestimmten sowie bei vorgegebenen Fingerbewegungen untersuchten Schubert et al. (1998). Auf visuelle Stimuli mussten die Probanden zu einem langsamen und einem schnellen Rhythmus die Finger eins bis vier hintereinander bewegen. In der anderen Bedingung konnten die Probanden selbst entscheiden, welchen Finger sie benutzten. Auch hier wurden eine langsame und eine schnelle Fingerbewegungsrate vorgegeben. Schubert et al. kamen zu dem Ergebnis, dass der horizontale aufsteigende Teil des intraparietalen Sulcus sowie der linke Gyrus frontalis superior und der posteriore Gyrus Cinguli in der Kontrolle selbstdeterminierter Fingerbewegungen beteiligt sind. Sie schlossen, dass der intraparietale Sulcus eine wichtige Rolle in der Kontrolle von Sequenzen bei Fingerbewegungen spielt.

Ullén et al. (2003) untersuchten die neuronalen Netzwerke bei Fingerbewegungen beider Zeigefinger. Bei bimanuellen Fingerbewegungen im Synchronisationsmodus fanden Ullén et al. Aktivierung im cingulären Motorareal sowie im rechten anterioren Cerebellum. Noch stärker war die Aktivierung während bimanueller Fingerbewegungen, bei denen beide Zeigefinger in unterschiedlichen Rhythmen bewegt wurden.

Riecker et al. (2003) entwarfen ein Paradigma, bei dem die Probanden zu einem auditorischen Stimulus in unterschiedlichen zeitlichen Abständen (2.0, 2.5, 3.0, 4.0, 5.0, 6.0 Hz) den Finger mitbewegen sollten. Aktivierung war in der pre-SMA, der linken SMA proper, dem sensomotorischen Kortex, dem Nucleus Caudatus, dem Thalamus, dem Pallidum und rechtem Cerebellum zu sehen. Mit steigender Tastendruckrate stieg die Aktivierung in pre-SMA, SMA-proper, somatosensorischen Kortex, im Thalamus und Cerebellum. Eine negative Korrelation der Aktivierung bei steigender Tastendruckrate wurde im Nucleus Caudatus und Pallidum/Putamen beobachtet.

Ein ähnliches Paradigma testeten auch Rubia et al. (1998), sie verwendeten visuelle Stimuli. In der Bedingung Tastendruck zu niedrigen Frequenzen wurde Aktivierung im linken präfrontalen Kortex, dem mittleren frontalen Kortex, der SMA und dem supramarginalen Gyrus gemessen. In der Bedingung Tastendruck zu höheren

Frequenzen wurden erhöhte Signale im sensomotorischen Kortex und im visuellen Assoziationsareal beobachtet.

Verstynen et al. (2005) zeigten, dass ipsilaterale Aktivität mit der Komplexität einer Fingerbewegungsaufgabe zunimmt. Als komplex bezeichnet wurden dabei Fingerbewegungen mit mehreren Fingern in bestimmter Reihenfolge sowie gleichzeitiger Fingerdruck dreier Finger. Dabei war die ipsilaterale Aktivierung bei linken Fingerbewegungen in der linken Hemisphäre größer, als die der rechten Hemisphäre.

Weitere Arbeiten beinhalten Paradigmen, die nur Reaktionsmodi verwenden oder Generationsmodi oder auch eine Kombination aus Generationsmodus und Synchronisationsmodus oder Generationsmodus in Kombination mit Reaktionsmodus.

Jenkins et al. (2000) prüften in einer PET-Studie den Unterschied der Aktivationsmuster im Generationsmodus und im Reaktionsmodus. Im Reaktionsmodus waren die kaudale SMA sowie der kontralaterale sensomotorische Kortex und das Putamen aktiv, im Generationsmodus war zusätzlich die rostrale SMA aktiv.

Dhamala et al. (2003) erforschten die neuronalen Netzwerke bei steigender Komplexität einer Tastendruck-Aufgabe. Die Probanden führten wiederholt Fingerbewegungen im Generationsmodus mit bis zu fünf Fingerbewegungen (Tastendruck) aus. Je komplexer der Rhythmus, d.h. je mehr Fingerbewegungen ausgeführt wurden, umso höher war die Aktivierung in Cerebellum und Thalamus, während die Aktivität in den Basalganglien mit steigender Komplexität der Fingerbewegung abnahm.

Bei dem Vergleich zwischen Fingerbewegungen im Generationsmodus und Reaktionsmodus mit visuellen Reizen fanden Deiber et al. (1999) im rostralen sowie im kaudalen cingulären Areal mehr Aktivierung während der Ausführung der Aufgabe im Generationsmodus.

Thut et al. (2000) untersuchten die SMA und prämotorische Areale bei selbstinitiierten und vorgegebenen Fingerbewegungen in einer EEG Studie. Bei der selbstinitiierten Aufgabe konnten die Probanden frei wählen, mit welchem Finger sie die Tappingaufgabe durchführten, bei der vorgegebenen Aufgabe war der Finger, der bewegt werden sollte, vorgeschrieben. Die SMA und die prämotorischen Areale waren bei beiden Fingerbewegungen aktiv, die Dauer der Aktivierung aber war

unterschiedlich. Die Aktivierung der SMA war bei der selbstinitiierten Bewegung länger, bei der vorgegebenen Bewegung die des prämotorischen Areals. Nicht signifikant unterschieden sich Ort der Aktivierung sowie Stärke und Reihenfolge.

1.3.2 Reliabilität

Reliabilität wird in dieser Arbeit verstanden als Reproduzierbarkeit von wissenschaftlichen Ergebnissen. Ein Reliabilitätsmaß gibt also an, in welchem Maß sich Daten reproduzieren lassen. Sie ist ein bedeutender Indikator für die Aussagekraft von Daten. Die Aussagekraft einer Studie ist höher, wenn die Ergebnisse „reliabel“, i.e. verlässlich reproduzierbar sind. Daher ist die Wiederholung von Untersuchungen unabdingbare Voraussetzung für die Einschätzung der Bedeutung von Ergebnissen. Im Bereich der Forschung zur Reliabilität von Aktivierung bei fMRT-Untersuchungen wurde bislang wenig Aufmerksamkeit auf diese Grundvoraussetzung gelegt. In vorliegender Studie wird die Test-Retest-Reliabilität bestimmt. Dabei wird das Ergebnis einer fMRT Messung mit einer oder mehreren folgenden Messungen verglichen und die Übereinstimmung der Ergebnisse berechnet. Gerade im Hinblick auf die Planung bei neurochirurgischen Interventionen spielt die Reproduzierbarkeit eine entscheidende Rolle.

Im Folgenden wird eine Auswahl an Studien über die Reproduzierbarkeit der Aktivierung in der fMRT chronologisch geordnet vorgestellt.

Yetkin et al. (1996) verglichen die Ergebnisse eines Versuchs, bei dem die Probanden zweimal je zwei verschiedene Aufgaben durchführten. Diese beiden Versuchsbedingungen waren Bewegung von Daumen und Zeigefinger und taktile Stimulation der Handinnenfläche. Die Reliabilität wurde auf zwei verschiedene Weisen überprüft: Die Voxel, die in beiden Versuchen aktiviert waren, wurden im Verhältnis zu den Voxel, die in einer der beiden Versuche aktiv waren, betrachtet. Diese Methode zur Bestimmung der Reliabilität wurde anschließend so modifiziert, dass auch die benachbarten Voxel mitberechnet wurden. Bei Signifikanz von 0.5 ergab sich eine Reliabilität von 0.57, die Reliabilitätsberechnung, die auch benachbarte Voxel einschloss, betrug 0.80.

Ebenfalls eine der ältesten Arbeiten zur Testung der Reliabilität von fMRT-Daten stammt von Rombouts et al. (1997). Dabei wurde zum einen die Ausdehnung einer Aktivierung bei einem visuellen Paradigma zwischen zwei Messungen verglichen und

zum anderen die Übereinstimmung der Lage der Voxel in zwei Messungen. Die Reproduzierbarkeit der Ausdehnung resp. die Größe wurde mit der Formel $R = 1 - |A1 - A2| / (A1 + A2)$ berechnet, wobei A1 und A2 die jeweils aktiven Areale (in Voxelanzahl) darstellen. Die Reliabilität der Ausdehnung und Identität der Voxel wurde als $R_{(overlap)} = 2 \times A_{(overlap)} / (A1 + A2)$ definiert. Die Reproduzierbarkeit der Anzahl der Voxel war im Mittel $0,83 \pm 0,16$. Die Anzahl der in beiden Messungen an gleicher Stelle aktiven Voxel war geringer; die Reproduzierbarkeit lag hier mit einem Koeffizienten von $0,31 \pm 0,11$ weit unter dem ersten Maß.

Bei einer einfachen Finger-Tapping-Aufgabe testeten Tegeler et al. (1999) in einem 4T Gerät während einer Sitzung mit drei Durchgängen und jeweils zehnminütigen Pausen die Reliabilität mit Hilfe des t-Tests und der Fisherschen Diskriminanzfunktion. Die t-Tests zeigten höhere Korrelationskoeffizienten im Hinblick auf die Reproduzierbarkeit der Voxel als die Fishersche Diskriminanzfunktion. Dabei lag der Korrelationseffizient für den t-Test bei $0,56 \pm 0,14$ und bei $0,38$ bei der Auswertung mittels Fisherscher Diskriminanzanalyse. Betrachtet man die Voxel, die beim Top 2% Schwellenwert reproduzierbar waren, so zeigte sich im Durchschnitt beim t-Test eine Reliabilität von $0,41 \pm 0,16$, bei der Fisherschen Diskriminanzanalyse eine von $0,32 \pm 0,09$. Am höchsten war die Reliabilität der Aktivierung im sensomotorischen Kortex, der SMA und dem Cerebellum mit 50% - 87% im t-Test und 33% - 68% in der Fisherschen Diskriminanzanalyse. Der Vergleich der Reproduzierbarkeit ausschließlich der aktiven Voxel ergab keine signifikanten Unterschiede der beiden oben beschriebenen Methoden.

McGonigle et al. (2000) überprüften die Reliabilität einer Fingertappingaufgabe sowie einer kognitiven und visuellen Aufgabe in 33 Sessions. Verwendet wurden verschiedene Methoden um als aktiv bezeichnete Voxel zu identifizieren. McGonigle fand bei der Ausdehnung der Aktivierung zwischen den einzelnen Sessions eine große Bandbreite der Aktivierungsstärke. Ein Reliabilitätskoeffizient wurde nicht berechnet.

Um eine Aussage über die Variabilität einer Aktivierung zu treffen, wird die Anzahl der aktivierten Pixel eines bestimmten Areals geteilt durch das anatomische Volumen des jeweiligen Areals. Auf diesem Weg haben Scholz et al. (2000) gezeigt, dass die Variabilität, d.h. die intraindividuellen Unterschiede der Aktivierung der SMA und der

Basalganglien bei unterschiedlichen Aufgabenstellungen wesentlich höher sind als die im primär motorischen Areal.

Specht et al. (2003) testeten mit drei verschiedenen Methoden die Reliabilität von Aktivationsmustern anhand einer visuellen Aufmerksamkeitsaufgabe. Sie verwendeten Scatterplotanalyse der t-Werte zweier Sessions, Intra Class Correlation Analyse (ICC-Analyse) und die bereits beschriebene Formel nach Rombouts. Die Autoren beschreiben die Ergebnisse der verschiedenen Methoden als ähnlich, exakte Angaben zur Reliabilität werden nicht gemacht.

Mit der Messung von neun Sitzungen und einem Inter-Session-Intervall von bis zu zwei Monaten prüften Yoo et al. (2005) die Reliabilität sowohl der Ausdehnung als auch der Lokalisation der Aktivierung. Paradigma war eine Tastendruckaufgabe. Als Parameter zur Überprüfung der Reliabilität der Größe der Aktivierung wurde folgende Formel in Anlehnung an Rombouts (s.o.) verwendet: $R_{(jk)size} = 2V_{(jk)smaller} / (V_{(j)} + V_{(k)})$. Dabei war $V_{(jk)smaller}$ das kleinere Aktivationsvolumen der beiden Sessions. Als Parameter zur Überprüfung der Reliabilität der Lokalisation der Aktivierung wurde für das jeweilige Areal das Verhältnis zwischen der Größe des Volumens sowie die Überlappung von Aktivierungen im Vergleich zur ersten Session verwendet. Dabei wurde mit der Formel $R_{(jk)overlap} = 2V_{(jk)overlap} / (V_{(j)} + V_{(k)})$ Rombouts et al. (1997) der Reliabilitätskoeffizient zwischen zwei Sessions berechnet. $V_{(jk)overlap}$ ist dabei das in beiden Sessions aktivierte Volumen, $V_{(j)}$ und $V_{(k)}$ das jeweils in einer Session aktivierte Volumen. Im primärmotorischen Areal wurde der vergleichsweise höchste Reliabilitätskoeffizient gemessen. Die Reproduzierbarkeit der sog. Intersession-Messungen war kleiner als die der Intrasession-Messungen. Die Autoren beschreiben eine Reliabilität bzgl. der Ausdehnung der Aktivierung von 63%-90% für Intrasession-Messungen und 38% - 88% für Intersession-Messungen. Im Hinblick auf Ausdehnung und gleiche Lokalisation wird für Intrasession-Messungen eine Reliabilität von 43% - 74% und von 21% - 64% für Intersession-Messungen angegeben.

Marshall et al. (2004) untersuchten die Reliabilität einer Fingertappingaufgabe sowie einer visuellen Memoryaufgabe. Beobachtet wurden qualitativ konstante Aktivationsmuster zwischen den einzelnen Sessions, die Anzahl der als aktiv bezeichneten Voxel war jedoch sehr variabel. Die Reliabilität wurde gemessen, indem die Center of masses der einzelnen Sessions miteinander verglichen wurden.

Angegeben wird eine Standardabweichung von etwa 2mm für die Tastendruckaufgabe.

Zou et al. (2005) untersuchten die Reproduzierbarkeit der Aktivierung bei bimanuellem Fingertapping in einem 1,5T, 3T und 4T Magnetresonanztomographen. Sie verwendeten zur Berechnung der Reliabilität die receiver operating characteristic, den Intraclass Correlation Coefficient und die multiple Regressionsanalyse. Sie fanden eine höhere Reproduzierbarkeit bei 3 und 4T, im Vergleich zum 1,5T Gerät. Die Sensitivität war ebenfalls höher unter Verwendung der 3T und 4T Geräte. Die Sensitivität lag bei 7% - 32% für das 1,5T Gerät, bei 42% - 85% unter Verwendung des 3T Gerätes und bei 41% - 71% für das 4T Gerät.

Kimberley et al. (2008) testeten bei einer Joystickaufgabe die Reliabilität der Aktivierung bestimmter Areale. Dabei kamen unterschiedliche Messmethoden zum Einsatz. Die Reliabilität der Ergebnisse einer einzelnen Session war größer als die Reliabilität zwischen zwei Sessions.

Friedmann et al. (2008) untersuchten die Reliabilität mittels Test-Retest und Between-Site Reliabilität. Verglichen wurden die Ergebnisse aus je zwei Sessions gemessen in 10 unterschiedlichen Scannern. Aufgabe war eine mit fünf Fingern auszuführende Bewegungsaufgabe. Test Retest Reliabilität beschreibt die Reliabilität, die in einem bestimmten Scanner gemessen wird, die Between-Site Reliabilität beschreibt die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse in zwei unterschiedlichen Scannern. Die Test Retest Reliabilität war im Vergleich höher.

Bei einer motorischen Aufgabe überprüften Havel et al. (2006) die Signifikanz und Reliabilität aktivierter Voxel. Dabei mussten die Probanden mit dem rechten Zeigefinger im Reaktionsmodus eine Maustaste drücken. Hauptaugenmerk wurde auf den linken sensomotorischen Kortex gelegt. Zur Überprüfung der Reliabilität wurden die Voxel, die in Session 1 und Session 3 sowie die Voxel, die in beiden Sessions gemeinsam aktiviert waren, gezählt. Der Reliabilitätskoeffizient wurde für verschiedene Schwellenwerte mit der Formel: $R_{(13 \text{ overlap})} = 2 * (\text{Anzahl gemeinsam aktivierter Voxel} / \text{Summe aktivierter Voxel in jeder Session})$ nach Rombouts berechnet.

Diese Arbeit behandelt die Frage, in wie weit Aktivierungen bei verschiedenen motorischen Modi reliabel sind.

Nach unserem Wissen gibt es bisher keine Studien, die sowohl intern (Generationsmodus) als auch extern (Synchronisationsmodus und Reaktionsmodus)

getriggerte Paradigmen kombiniert haben und dabei Aussagen zur Reliabilität treffen. Ziel der vorliegenden Studie ist die Überprüfung der Reliabilität unter Verwendung von fMRT Daten der drei genannten Modi.

2. Methoden

2.1 Probanden

Es wurden 14 Probanden, 8 männliche und 6 weibliche, untersucht. Das Durchschnittsalter betrug 27,4 Jahre (18 - 50 Jahre). Die Händigkeit wurde mit dem Edinburgh-Händigkeitsfragebogen nach Oldfield (1971) getestet. Dem Test zufolge waren alle Probanden Rechtshänder. Vor der Versuchsdurchführung wurden die Probanden über das Ziel der Studie sowie über das Untersuchungsverfahren aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis. Die Untersuchung wurde von der lokalen Ethikkommission genehmigt und folgt der Erklärung von Helsinki.

2.2 Paradigma

Der Versuch wurde an jeweils drei verschiedenen Tagen durchgeführt. Der Abstand zwischen dem ersten und dem zweiten Versuchstag betrug im Mittel 10 Tage, der zwischen dem zweiten und dritten Versuchstag durchschnittlich 8,4 Tage.

Die Probanden bekamen über einen fMRT-kompatiblen Kopfhörer einen auditiven Stimulus zu hören, auf den sie mit dem rechten Zeigefinger eine eigens für den Versuch präparierte Maustaste drücken mussten. Diese Aufgabe führten die Probanden unter drei Bedingungen Reagieren, Synchronisieren und Generieren durch:

In der ersten Bedingung, dem „Reagieren“, ertönte der Stimulus in unregelmäßigen Abständen. Das Interstimulusintervall lag zufallsverteilt zwischen 1000 ms und 2000 ms. Nachdem die Probanden den Ton wahrgenommen hatten, sollten sie so schnell wie möglich die Maustaste drücken. Gemessen wurden die Zeiten zwischen Ertönen des Stimulus und der Fingerbewegungen, die nach dem Signal ausgeführt wurden und Mausclicks, die bis zu 100 ms vor dem Signal ausgeführt wurden.

In der zweiten Bedingung, dem „Synchronisieren“, ertönte der Stimulus in einem regelmäßigen Intervall von 1500 ms. Die Probanden sollten versuchen, in diesem Rhythmus den Zeigefinger mit zubewegen. Aufgezeichnet wurden die Zeitpunkte eines jeden Mausclicks.

In der dritten Bedingung, dem /Generieren/, die sich unmittelbar der zweiten Bedingung anschloss, sollten die Probanden - ohne ein auditorisches Signal zu erhalten - versuchen, den Rhythmus aus der Bedingung /Synchronisieren/

beizubehalten. Aufgezeichnet wurde jeder Zeitpunkt des Mausklicks. Die Reihenfolge der Bedingungen bei jeder der drei Sitzungen war /Reagieren/, /Synchronisieren/, /Generieren/. Vor Beginn der Aufgaben /Reagieren/ und /Synchronisieren/ wurde im Tomographen eine Baseline gemessen (s.u.). Bevor die Aufgaben im Scanner durchgeführt wurden, gab es eine Trainingsphase außerhalb des Tomographen. Die Reihenfolge der Bedingungen im Scanner war immer /Baseline/, /Reagieren/, /Baseline/, /Synchronisieren/, /Generieren/. Im Scanner erfolgten dann jeweils zwei Durchgänge des Versuchs. Pro Durchgang wurde oben genannte Abfolge (/Baseline/, /Reagieren/, /Baseline/, /Synchronisieren/, /Generieren/) insgesamt sechsmal aufgenommen.

2.3 Datenaquisition mittels fMRT und technische Daten

Die Untersuchung wurde mit einem Kernspintomographen der Firma Siemens, einem 1,5 Tesla Gerät (Siemens Vision) und einer zirkulär polarisierten Kopfspule durchgeführt.

Zu Beginn jeder Messung wurde mittels eines Lokalizers die axiale, sagittale und coronale Richtung Position des Probanden im Scanner bestimmt. Die folgenden fünf Scans wurden in T1-Sättigung („Einschwingzeit“) gemessen. Die restlichen 191 Scans zur Erhebung der funktionellen Daten wurden mit der Echo-Planar-Sequenz ausgeführt. Diese EPI-Sequenz war T2*-gewichtet. Der Scanner und die Stimuluspräsentation, die an einem PC außerhalb des Scannerraums installiert war, wurden synchronisiert. Die EPI-Sequenz wurde so berechnet, dass die Schichten durch die AC-PC Linie (anteriore Commissur – posteriore Commissur) liefen. Die einzelnen Messparameter waren wie folgt:

TR (Repeat-Time): 0,6ms, TE (Echo-Time): 60ms, flip angle: 90°, Matrix: 64*64*32, FOV (Field of View): 240mm. Mit dem gewählten Field of View wurden das Großhirn und- je nach individueller Anatomie- auch Teile des Cerebellums eingeschlossen.

Zusätzlich wurde eine Anatomie-Aufnahme erstellt. Hierfür wurde eine sagittal angelegte MPRage-Sequenz mit folgenden Parametern verwendet: TR: 11,4ms, TE: 4,4ms, flip-angle: 15°, shift: 1,8mm, Schichtdicke: 1mm bei einer Matrix von 256*256. Für die Aufnahme der „Baseline“ wurden je 5 Scans gemacht, für die drei Versuchsbedingungen jeweils 8 Scans mit einer Dauer von jeweils 4 Sekunden. Ein

Durchgang dauerte 784 Sekunden. Der erste Durchgang bestand aus 197 Scans, der zweite aus 196 Scans, wobei ein Scan aus 32 Schichten bestand.

2.4 Versuchsablauf

Die Probanden wurden im Scanner auf dem Rücken liegend so bequem wie möglich gelagert. Sie wurden instruiert, sich während der Messungen nicht zu bewegen und die Augen geschlossen zu halten. Zur Vermeidung von Bewegungsartefakten wurde der Kopf mit seitlichen Klemmen schmerzfrei fixiert. Bei Bedarf wurden die Beine auf einem rückenentlastenden Kissen gelagert. Für den Fall, dass ein Proband im Scanner Angst bekäme oder den Versuch abbrechen wollte, erhielt er einen Notfallknopf in die linke Hand. In die rechte Hand bekamen die Probanden die Maus. Diese wurde in einer ergonomischen Haltung auf dem Tisch des Scanners angebracht.

Während der sog. Baseline lagen die Probanden ruhig im Scanner. Diese Baseline dauerte 20 Sekunden, während der 5 Scans aufgezeichnet wurden.

Auf die Bedingungen /Reagieren/ und /Synchronisieren/ wurden die Probanden mit dem Wort "Achtung" vorbereitet. Beendet wurde jede Bedingung mit dem Wort "Stopp".

Der erste Durchgang begann mit der Aufnahme des Lokalizers. Es folgten 5 Scans zu je 4 Sekunden für die T1-Sättigung (s.o.).

Bevor die Bedingung Reagieren begann, wurden in einer 40 sekündigen Baseline 10 Scans gemacht. Diese beinhalteten die 5 Scans in der T1-Sättigung am Anfang jedes Durchgangs und die Baseline. Die Bedingung Reagieren dauerte 32 Sekunden und es wurden 8 Scans gemacht. Auf die Bedingung Reagieren folgte eine 20 sekündige Baseline mit der Aufnahme von 5 Scans. Die Bedingung Synchronisieren dauerte ebenfalls 32 Sekunden, es wurden 8 Scans gemacht. Die Bedingung Generieren dauerte 20 Sekunden, in denen 5 Scans gemacht wurden. Am Ende folgte wieder eine Baseline von 20 Sekunden, in der 5 Scans gemacht wurden. Der erste Run bestand also aus dem Lokalizier und der Aufnahme von 5 Scans in T1-Sättigung gefolgt von der sechsmal wiederkehrenden Schleife: Baseline-Reagieren-Baseline-Synchronisieren-Generieren. Der zweite Durchgang war bis auf den fehlenden Lokalizier identisch mit dem ersten Durchgang.

Lokalisieren | Baseline | Reagieren | Baseline | Synchronisieren | Generieren | Baseline
20 sec | 20 sec | 32 sec | 20 sec | 32 sec | 20 sec | 20 sec

2.5 Auswertung

Die Auswertung der Kernspindaten wurde mit dem Softwarepaket SPM99 (Wellcome Department of Cognitive Neurology, Institute of Neurology, London) durchgeführt, die Daten wurden in das Programm Matlab 5.2.1 (Mathworks Inc., Sherborne, Ma USA) integriert.

Ausgewertet wurden jeweils 191 Scans der EPI-Sequenzen. Die Daten wurden in drei Schritten bearbeitet: Realignment (Bewegungskorrektur), Normalisation (Normalisierung) und Smoothing (Glättung).

Die Bewegungskorrektur wurde verwendet, um falsch positive Aktivierungen zu vermeiden. Dabei wurde jeweils das erste Bild verwendet, die restlichen Bilder wurden an dieses durch Translation und Rotation angeglichen.

Im zweiten Schritt, der Normalisation, wurden die individuellen anatomischen Gegebenheiten an ein Standardhirn angepasst. Das bedeutet, dass die Gehirne eines jeden Probanden einem Standardhirn angepasst wurden. Die Normalisation macht es möglich, die individuellen Hirne automatisiert miteinander zu vergleichen.

Im letzten Schritt, dem Smoothing, wurde dem Bild eine räumliche Unschärfe hinzugefügt. Das ist nötig, weil die Veränderungen im Blutfluss und der damit erzeugte Bold-Effekt verhältnismäßig gering sind. Mit dem Smoothing erhält man ein besseres Signal/Rausch-Verhältnis.

Um zu erkennen, in welchem Areal die aktivierten Voxel lagen, wurden die Voxel in das Programm AAL (Anatomical Automatic Labeling) eingespeist. AAL übernimmt aus den normalisierten Daten die aktivierten Voxel und berechnet aus den jeweiligen Koordinaten deren anatomische Zuordnung im Gehirn. Es wurde ein Schwellenwert festgelegt ($P < 0.05$). Die signifikanten Voxel wurden in einer statistical parametric map dargestellt: Die aktivierten Regionen wurden mittels One-Sample-t-Test bestimmt. Dabei galten diejenigen Voxel als aktiv, die bei einem P-Wert von <0.05 mindestens einmal aktiv waren.

Auch für einzelne Kontraste zwischen Bedingungen wurden Aktivationsmuster in unkorrigierten Gruppenstudien ($p < 0.001$) berechnet. So kann eine Aussage über die

Aktivationsstärke für Kontraste wie Reagieren minus Synchronisieren etc. getroffen werden.

Zur Bestimmung der sog. "Commonvoxel", also der Voxel, die in allen drei Sessions aktiv waren, wurden zwischen jeweils zwei Sessions die Koordinaten zweier Voxel verglichen.

Der Reliabilitätskoeffizient wurde für jedes Areal mit der Formel $R = (3 \cdot \text{Anzahl gemeinsam aktivierter Voxel}) / (\text{Summe aktivierter Voxel aller drei Sessions})$ berechnet. Dabei wurden für jede der drei Bedingungen (Reagieren, Synchronisieren und Generieren) die Koeffizienten verschiedener Kortexareale berechnet.

Für die Bedingung Reagieren wurden alle Antwortzeiten ≤ 750 ms zur Berechnung der Mediane der Reaktionszeiten eines jeden Probanden verwendet, ebenso bei der Bedingung Synchronisieren. Diese Mediane wurden anschließend über Probanden gemittelt. Für die Bedingung Generieren wurden die Antwortzeiten ≤ 2500 ms verwendet und ebenfalls aus den Medianen der Werte eines jeden einzelnen Probanden der Mittelwert berechnet.

3. Ergebnisse

3.1 Verhaltensdaten

In Tabelle 1 werden die Antwortzeiten bei Durchführung der drei Bedingungen dargestellt. Die Antwortzeiten sind definiert als die Differenz zwischen dem Ertönen des auditiven Stimulus und des Mausklicks der Probanden, bzw. die Zeit zwischen zwei motorischen Antworten bei der Bedingung Generieren.

	REAGIEREN		SYNCHRONISIEREN		GENERIEREN	
	AZ	SD	AZ	SD	AZ	SD
Durchgang 1	278,3	78,6	132,5	120,6	1470,1	102,0
Durchgang 2	254,0	50,5	72,5	98,0	1473,8	94,6
Durchgang 3	253,4	50,6	43,4	71,6	1466,9	85,0
Session 1	270,4	55,9	98,6	127,7	1469,6	118,1
Session 2	266,7	44,6	97,9	119,8	1496,9	90,2
Session 3	250,3	33,9	26,5	100,7	1490,1	89,2

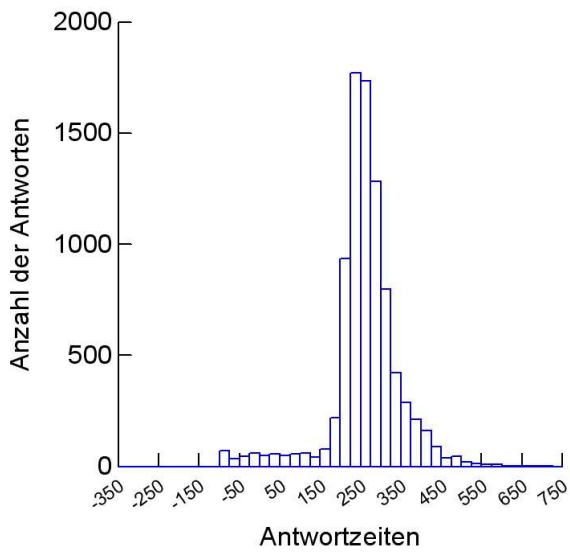
Tabelle 1

Antwortzeiten (AZ) und Standardabweichungen (SD) in msec (Mittelwerte der individuellen Mediane). Durchgang 1-3: Training ausserhalb des Scanners, Session 1-3: Daten der fMRI-Messungen. AZ bei Reagieren und Synchronisieren: Zeit zwischen Reaktion und Stimulus, AZ bei Generieren: Zeit zwischen zwei motorischen Antworten (Intertapzeit).

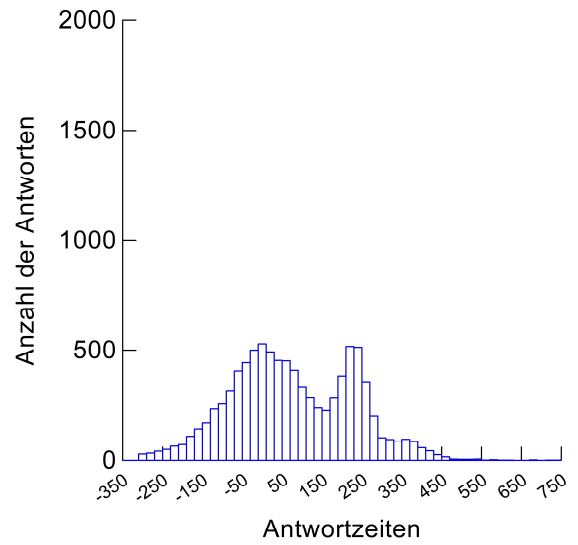
Beim Synchronisieren ist eine signifikante Verkürzung der Antwortzeiten von Durchgang 1 zu Durchgang 3 zu verzeichnen, sowie von Durchgang 1 zu Session 3 und von jeweils von Session 1 und 2 zu Session 3.

In unten stehenden Grafiken sind die Histogramme für die verschiedenen Bedingungen dargestellt. Aufsummiert sind jeweils alle Antwortzeiten aller Probanden aller Sessions nach den Bedingungen Reagieren, Synchronisieren und Generieren aufgeschlüsselt.

REAGIEREN



SYNCHRONISIEREN



GENERIEREN

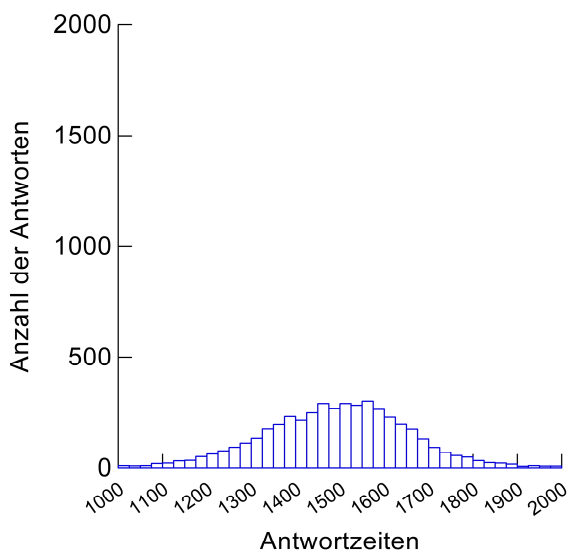


Abbildung 3:

Histogramme aller Antwortzeiten (msec) von allen Probanden über alle Sessions für die entsprechenden Bedingungen.

3.2 SPM-Gruppenstudien

Die signifikanten Aktivierungen sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Die entsprechenden Glasbrains zeigen die Aktivationsmuster jeder Bedingung und jeder Session.

In der Bedingung /Reagieren/ wurde in allen Sessions Aktivation gemessen in der SMA, dem Rolandischen Operculum und der Insel. In zwei Sessions wurden Aktivation im Gyrus präzentralis, dem Gyrus temporalis superior und dem Gyrus frontalis medius gemessen. In nur einer Session wird Aktivation im Gyrus temporalis medius und im Gyrus supramarginalis gemessen.

In der Bedingung Synchronisieren werden in allen drei Session Aktivation gemessen in der SMA, der pars opercularis des Gyrus frontalis, dem linken Rolandischen Operculum und der linken Insel. Im Gyrus präzentralis wird nur in der ersten Session Aktivation gemessen.

Während der Bedingung Generieren wird während allen Sessions signifikante Aktivation gemessen in der SMA, der pars opercularis, dem Rolandischen Operculum und der Insel. In der ersten und zweiten Session sind Aktivationsmuster im linken Gyrus präzentralis und im linken Gyrus temporalis superior in AAL sichtbar. Nur einmal wird Aktivation im linken postzentralen Gyrus und in der rechten Pars orbitalis gemessen.

Für die Kontraste /Reagieren minus Synchronisieren/, /Synchronisieren minus Reagieren/, /Reagieren minus Generieren/, /Generieren minus Reagieren/, /Generieren minus Synchronisieren/, /Synchronisieren minus Generieren/ wurden für $p < 0.001$ unkorrigierte Gruppenstudien berechnet. Vergleicht man zwei Bedingungen, wird ersichtlich, in welcher der Bedingungen stärkere Aktivierung im entsprechenden Areal gemessen wurde. Dabei muss bedacht werden, dass in einer Bedingung in dem entsprechenden Areal u. U. gar keine Aktivierung vorhanden war. Wenn im Folgenden also von „stärker aktiv“ gesprochen wird, kann das auch heißen, dass nur in einer der Bedingungen in einem bestimmten Areal Aktivierung gemessen wurde.

Die Ergebnisse sind in den Tabellen 2a-c für o.g. Kontrast dargestellt.

Der Kontrast Reagieren minus Synchronisieren zeigte eine stärkere Aktivierung des Gyrus superior, inferior und medius des Temporallappens sowie des oberen Temporalpols. Eine stärkere Aktivierung im mittleren frontalen Gyrus wurde ebenfalls in allen drei Sessions gemessen. Der postzentrale Gyrus, der Gyrus frontalis

superior, die partes opercularis, orbitalis und triangularis des Gyrus frontalis inferior, des supramarginalen Gyrus und die Insel waren in jeweils zwei Sessions stärker aktiv. In nur einer Session war die Aktivierung in der SMA und dem Gyrus parietalis größer als während der Bedingung Synchronisieren.

Im Kontrast Synchronisieren minus Reagieren zeigten in zwei Sessions der präzentrale Gyrus und der postzentrale Gyrus den größeren Aktivierungsanteil. In jeweils einer Session wurde stärkere Aktivierung in der SMA, dem Gyrus temporalis medius und dem Gyrus frontalis superior gemessen.

Die Berechnung des Kontrasts Reagieren minus Generieren, ergab stärkere Aktivierung des Gyrus temporalis superior und medius, des Rolandischen Operculums und der Insel in allen Sessions.

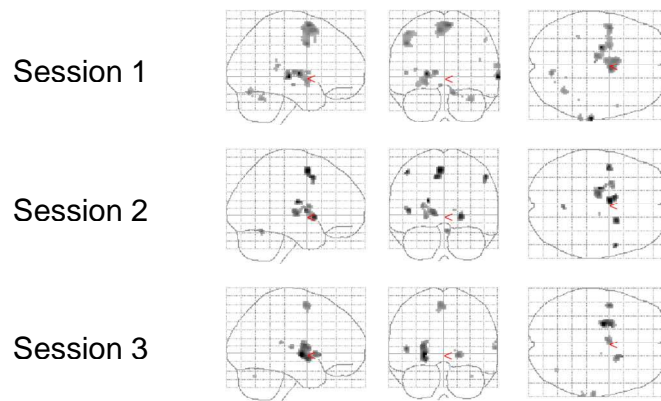
Der Gyrus frontalis superior und die partes opercularis und triangularis des Gyrus frontalis inferior waren in zwei Sessions stärker aktiv, in nur einer Session wurde stärkere Aktivierung des oberen Temporalpols, des Gyrus temporalis inferior, des Gyrus frontalis medius und der pars orbitalis gemessen.

Im Kontrast Generieren minus Reagieren wurde in allen Sessions der präzentrale Gyrus, der postzentrale Gyrus, der Gyrus parietalis inferior und superior sowie der supramarginale Gyrus als aktiver gemessen. Zweimal wurde verstärkte Aktivierung im Gyrus frontalis superior gemessen. In einer Session aktiver waren SMA, Gyrus temporalis medius und inferior und der Gyrus frontalis medius.

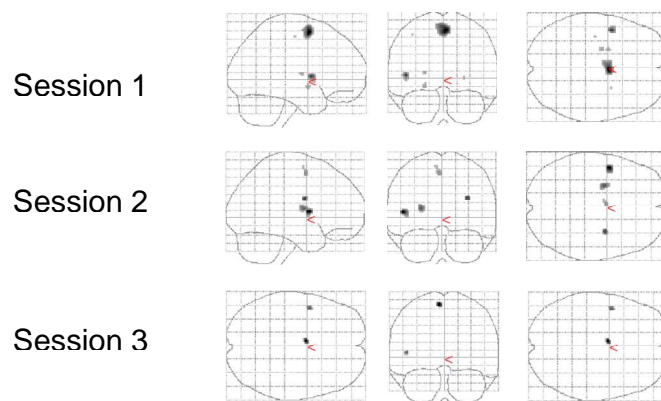
Der Kontrast Synchronisieren minus Generieren zeigte folgendes Aktivierungsmuster: Der Gyrus temporalis superior und medius und das Rolandische Operculum waren jeweils stärker aktiv. Im Gyrus temporalis inferior und der Gyrus frontalis medius wurde einmal verstärkte Aktivierung gemessen.

Der Kontrast Generieren minus Synchronisieren zeigte folgendes Bild: stärkere Aktivierung des Gyrus präzentralis, der SMA, des postzentralen Gyrus, des Gyrus frontalis superior, des Gyrus parietalis inferior und superior und des Gyrus supramarginalis war über alle Sessions hinweg zu finden. Der obere Temporalpol, der Gyrus temporalis medius und inferior, die partes opercularis und die Insel waren in zwei Sessions stärker aktiv. Einmal als stärker aktiv gemessen war ein Aktivierungsmuster des Gyrus frontalis medius, der Partes orbitalis und triangularis und des Rolandischen Operculums.

Reagieren



Synchronisieren



Generieren

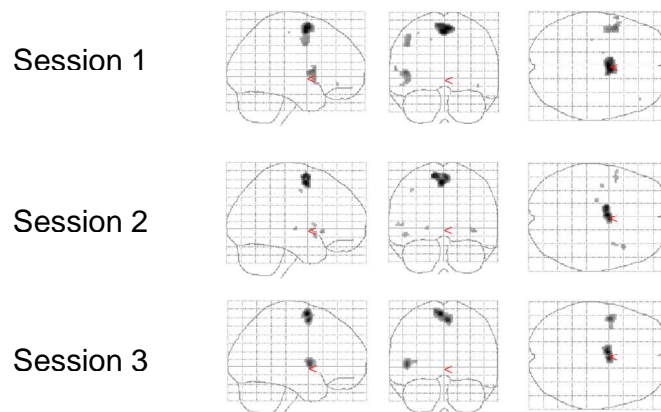


Abbildung 4: Glasbrains der Gruppenstudien aller Probanden für die entsprechenden Bedingungen in sagittaler, coronaler und axialer Ansicht

	Gyrus präzentralis links/rechts	Gyrus postzentralis links/rechts	SMA links/rechts	Gyrus frontalis medius links/rechts	Pars orbitalis links/rechts	Pars opercularis links/rechts
Reagieren						
Session 1	x/x		x/x	x/x		
Session 2	x/x		x/	/x		
Session 3			x/x			
Synchronisieren						
Session 1	x/		x/x			x/
Session 2			x/			x/
Session 3			x/			x/
Generieren						
Session 1	x/		x/x		/x	x/
Session 2	x/	x/	x/x			x/
Session 3			x/x			x/

	Rolandisches Operculum links/rechts	Insel links/rechts	Gyrus supramarginalis links/rechts	Gyrus temporalis medius links/rechts	Temporalpol links/rechts	Gyrus temporalis superior links/rechts
Reagieren						
Session 1	x/	x/	/x	/x		/x
Session 2	x/	x/				
Session 3	x/	x/				/x
Synchronisieren						
Session 1	x/	x/				
Session 2	x/	x/				
Session 3	x/	x/				
Generieren						
Session 1	x/	x/			x/	
Session 2	x/	x/x			x/	
Session 3	x/	x/				

Tabelle 2:

fMRT Aktivationen der Gruppenstudie: Die mit x markierten Areale waren mindestens einmal aktiv ($p < 0.05$, korrigiert)

	Gyrus präzentralis links/rechts	SMA links/rechts	Gyrus postzentralis links/rechts	Temporalpol links/rechts	Gyrus temporalis superior links/rechts	Gyrus temporalis medius links/rechts	Gyrus temporalis inferior links/rechts
Reagieren-Synchronisieren							
Session 1	/x	x/	/x	/x	x/x	x/x	x/
Session 2				/x	x/x	x/x	x/x
Session 3	/x		x/x	x/x	x/x	x/x	x/
Synchronisieren-Reagieren							
Session 1							
Session 2	x/x	x/	x/			x/	
Session 3	/x		x/				

	Gyrus frontalis superior links/rechts	Gyrus frontalis medius links/rechts	Pars opercularis links/rechts	Pars orbitalis links/rechts	Pars triangularis links/rechts	Gyrus parietalis inferior links/rechts	Gyrus parietalis superior links/rechts
Reagieren-Synchronisieren							
Session 1	/x	/x	/x	/x	x/x		
Session 2	x/	/x					
Session 3		/x	/x	/x	/x		/x
Synchronisieren-Reagieren							
Session 1							
Session 2	x/						
Session 3							

	Gyrus supramarginalis links/rechts	Rolandisches Operculum links/rechts	Insel links/rechts	Heschlsche Windung links/rechts	Gyrus occipitalis inferior links/rechts	Gyrus occipitalis medius links/rechts	Gyrus occipitalis superior links/rechts
Reagieren-Synchronisieren							
Session 1	x/x	x/x	x/x	x/x			/x
Session 2	x/			x/x	x/		
Session 3		x/x	x/x	x/x			x/
Synchronisieren-Reagieren							
Session 1							
Session 2							
Session 3							

Tabelle 2a

fMRT Aktivationen der Gruppenstudie: Die mit x markierten Areale waren mindestens einmal aktiv ($p < 0.001$, unkorrigiert)

	Gyrus präzentralis	SMA	Gyrus postzentralis	Temporalpol	Gyrus temporalis superior	Gyrus temporalis medius	Gyrus temporalis inferior
	links/rechts	links/rechts	links/rechts	links/rechts	links/rechts	links/rechts	links/rechts
Reagieren-Generieren							
Session 1				/x	x/x	x/x	x/x
Session 2					x/x	x/x	
Session 3					x/x	x/x	
Generieren-Reagieren							
Session 1	x/x		x/x				
Session 2	x/x		x/x				
Session 3	x/x	x/x	x/x			x/	x/

	Gyrus frontalis superior	Gyrus frontalis medius	Pars opercularis	Pars orbitalis	Pars triangularis	Gyrus parietalis inferior	Gyrus parietalis superior
	links/rechts	links/rechts	links/rechts	links/rechts	links/rechts	links/rechts	links/rechts
Reagieren-Generieren							
Session 1	x/x		/x	/x	/x		
Session 2	/x	/x	/x		/x		
Session 3							
Generieren-Reagieren							
Session 1						x/x	x/x
Session 2	x/x					x/x	x/x
Session 3	/x	/x				x/	x/x

	Gyrus supramarginalis	Rolandisches Operculum	Insel	Heschlsche Windung	Gyrus occipitalis inferior	Gyrus occipitalis medius	Gyrus occipitalis superior
	links/rechts	links/rechts	links/rechts	links/rechts	links/rechts	links/rechts	links/rechts
Reagieren-Generieren							
Session 1		x/	x/x	x/x			
Session 2		x/	x/	x/x			
Session 3		x/	x/	x/x			
Generieren-Reagieren							
Session 1	x/x					x/x	x/x
Session 2	/x						
Session 3	/x				x/		

Tabelle 2b

fMRT Aktivationen der Gruppenstudie: Die mit x markierten Areale waren mindestens einmal aktiv (p<0.001, unkorrigiert)

	Gyrus präzentralis	SMA	Gyrus postzentralis	Temporalpol	Gyrus temporalis superior	Gyrus temporalis medius	Gyrus temporalis inferior
	links/rechts	links/rechts	links/rechts	links/rechts	links/rechts	links/rechts	links/rechts
Synchronisieren-Generieren							
Session 1					x/x	x/x	x/
Session 2					x/x	x/	
Session 3					x/x	x/	
Generieren-Synchronisieren							
Session 1	x/x	x/x	x/x	x/		/x	/x
Session 2	x/x	/x	x/x				
Session 3	/x	x/x	x/x	/x		x/x	x/x

	Gyrus frontalis superior	Gyrus frontalis medius	Pars opercularis	Pars orbitalis	Pars triangularis	Gyrus parietalis inferior	Gyrus parietalis superior
	links/rechts	links/rechts	links/rechts	links/rechts	links/rechts	links/rechts	links/rechts
Synchronisieren-Generieren							
Session 1		x/					
Session 2							
Session 3							
Generieren-Synchronisieren							
Session 1	x/x	x/x	/x	x/x	x/x	x/x	x/x
Session 2	/x					x/x	x/x
Session 3	x/x		/x			x/x	x/x

	Gyrus supramarginalis	Rolandisches Operculum	Insel	Heschlsche Windung	Gyrus occipitalis inferior	Gyrus occipitalis medius	Gyrus occipitalis superior
	links/rechts	links/rechts	links/rechts	links/rechts	links/rechts	links/rechts	links/rechts
Synchronisieren-Generieren							
Session 1		x/		x/			
Session 2		x/x		x/			
Session 3		x/		x/x			
Generieren-Synchronisieren							
Session 1	x/x		x/x		/x	x/x	/x
Session 2	/x						
Session 3	/x	/x	/x		x/	x/	

Tabelle 2c

fMRT Aktivationen der Gruppenstudie: Die mit x markierten Areale waren mindestens einmal aktiv ($p < 0.001$, unkorrigiert)

3.3 Voxelcounts

Tabelle 3 zeigt die Anzahl signifikant aktivierter Voxel in den entsprechenden Arealen, die pro Session als signifikant aktiv berechnet wurden.

Im Hinblick auf Unterschiede der Aktivationsmuster zwischen linker und rechter Hemisphäre finden sich folgende Auffälligkeiten:

Die linke Seite des Gyrus präzentralis zeigt in allen Sessions und Bedingungen ein größeres Aktivationsvolumen als die rechte Seite. Ähnliche Beobachtungen sind auch im linken Gyrus postzentralis zu sehen. Die rechtshemisphärische pars opercularis zeigt in der Bedingung Generieren ausgedehntere Aktivierung über alle Sessions als auf der kontralateralen Seite.

Auch zwischen den Sessions unterscheiden sich die Aktivationsmuster einzelner Areale in ihrer Ausdehnung.

In der Bedingung /Reagieren/ ist die SMA in der ersten aktiver als in der dritten Session, beim Synchronisieren nimmt die Anzahl der Voxel von der zweiten zur dritten Session ab.

Auch im frontalen inferioren Anteil der Pars opercularis sieht man Unterschiede: Auf der linken Seite verringert sich die Anzahl der Voxel von der zweiten zur dritten Session während der Bedingung /Synchronisieren/, auf der rechten Seite steigt die Voxelanzahl von der ersten zur zweiten und sinkt von der zweiten zur dritten Session. In der rechten pars triangularis des frontalen inferioren Operculums erkennt man eine Abnahme der Voxelanzahl auf der rechten Seite von der zweiten zur dritten Session in der Bedingung /Synchronisieren/.

Während der Bedingung /Synchronisieren/ nimmt im rechten Rolandischen Operculum die Anzahl der aktivierten Voxel von der zweiten zur dritten Session ab. Die linke Insel zeigt einen Anstieg in der Voxelzahl von der ersten zur zweiten Session auch in der Bedingung /Synchronisieren/. Die Ausdehnung der Aktivierung des Gyrus supramarginalis ist auf beiden Seiten in der zweiten Session größer als in der dritten Session während der Bedingung /Generieren/. Der rechte superiore Teil des Temporalpols zeigt eine größere Ausdehnung der Aktivierung in der ersten verglichen mit der zweiten Session in der Bedingung /Synchronisieren/. Eine Abnahme der Voxel ist im rechten Gyrus temporalis superior von der zweiten zur dritten Session zu beobachten für die Bedingung /Synchronisieren/. Der rechte Gyrus

parietalis inferior ist in der ersten Session am meisten und in der dritten Session am wenigsten aktiv, betrachtet man die Bedingung /Generieren/.

3.4 Reliabilität

Ebenfalls in der Tabelle 3 sind die pro Session aktivierten Voxel, die Common Voxel sowie die Reliabilitätskoeffizienten dargestellt.

Die Reliabilitätskoeffizienten liegen im Bereich von 0.45 bis 0.00. Dabei fallen diese für die verschiedenen Regionen sehr unterschiedlich aus, d.h. die Aktivierung ist nicht in alle Arealen gleich reliabel. Für einige Regionen sind die Reliabilitätskoeffizienten vergleichsweise hoch, während die Aktivierung anderer Areale fast überhaupt nicht reproduzierbar ist.

Weiterhin ist die Reliabilität bestimmter Areale in Abhängigkeit von der Bedingung unterschiedlich. Die Aktivierung der linken SMA ist in der Bedingung /Generieren/ mit einem Reliabilitätskoeffizienten von 0.45 besser reproduzierbar als die Aktivierung der linken SMA in der Bedingung /Reagieren/ mit 0.33.

Die höchsten Reliabilitätskoeffizienten der Aktivierung aller Bedingungen wurde mit 0,45 für die linke SMA und 0,40 für die rechte SMA in der Bedingung /Generieren/ gemessen. Beim /Synchronisieren/ betrug die Reliabilität 0,27 für die Aktivierung der linken SMA und 0,15 für die Aktivierung der rechten SMA, beim /Reagieren/ betrug der Reliabilitätskoeffizient der rechten SMA 0,33, der der linken SMA 0,18. Die vergleichsweise höchsten Reliabilitätskoeffizienten wurden neben der Aktivierung der SMA im Gyrus präzentralis gemessen. Beim /Generieren/ wird dabei ein Reliabilitätskoeffizient von 0,44 links und 0,30 rechts gemessen, beim /Synchronisieren/ eine Reliabilitätskoeffizient von 0,28 links und 0,29 rechts, beim /Reagieren/ von 0,29 links und 0,30 rechts. Geringere Reliabilität zeigten unter anderem die Aktivierung im postzentralen Gyrus und in frontalen Arealen.

Dass die Reliabilität nicht in jedem Fall mit der absoluten Anzahl der Common Voxel korreliert, zeigen Vergleiche der Reliabilitätskoeffizienten für einzelne Areale: So im rechten Rolandischen Operculum, in dem in der Bedingung /Reagieren/ die Reproduzierbarkeit bei 0.31 liegt und man nur zwei Common Voxel nur findet und bei 0.29 für die Bedingung /Generieren/, obwohl hier 6 Common Voxel zu sehen sind. Ein ähnliches Muster ist auch im linken Rolandischen Operculum zu finden. Auch der Vergleich der Reliabilität des Gyrus temporalis superior in den Bedingungen

/Synchronisieren/ und /Generieren/ zeigt eine von der Anzahl der Common Voxel unabhängige Reliabilität.

		Gyrus präzentralis	Gyrus postzentralis	SMA	Gyrus frontalis medius	Pars opercularis	Pars triangularis	Rolandisches Operculum
		links/rechts	links/rechts	links/rechts	links/rechts	links/rechts	links/rechts	links/rechts
Reagieren	Session 1	578/131	160/0	596/306	24/61	26/58	0/1	86/48
	Session 2	373/119	66/0	430/279	1/94	36/93	0/0	85/59
	Session 3	441/135	170/3	373/154	1/37	10/27	0/0	100/16
	Common Voxel	137/51	13/0	146/48	0/9	0/2	0/0	25/2
	Reliabilität	0.29/0.30	0.09/0.00	0.33/0.18	0.00/0.12	0.00/0.05	0.03/0.00	0.19/0.31
Synchronisieren	Session 1	470/124	87/0	432/174	2/18	27/24	0/0	30/13
	Session 2	522/122	147/2	441/334	4/98	44/85	1/1	100/50
	Session 3	408/88	109/2	283/104	1/17	24/26	0/0	34/10
	Common Voxel	132/37	22/0	134/29	0/2	2/9	0/0	6/1
	Reliabilität	0.28/0.29	0.10/0.00	0.27/0.15	0.00/0.06	0.02/0.16	0.01/0.00	0.10/0.18
Generieren	Session 1	764/209	435/33	631/430	16/155	45/159	2/8	45/63
	Session 2	531/203	203/8	473/470	11/180	57/173	2/15	48/87
	Session 3	638/180	450/4	510/370	1/74	14/130	0/0	53/53
	Common Voxel	217/53	23/0	283/158	0/12	0/57	0/0	30/6
	Reliabilität	0.44/0.30	0.08/0.00	0.45/0.40	0.00/0.11	0.00/0.38	0.00/0.00	0.12/0.29

		Insel	Gyrus supramarginalis	Gyrus temporalis medius	Temporalpol	Gyrus temporalis superior	Gyrus parietalis inferior
		links/rechts	links/rechts	links/rechts	links/rechts	links/rechts	links/rechts
Reagieren	Session 1	60/33	39/4	24/55	19/4	328/196	7/0
	Session 2	89/13	136/12	7/11	16/4	127/58	8/0
	Session 3	52/52	111/5	5/5	24/5	162/60	0/0
	Common Voxel	0/2	18/0	0/0	2/0	63/2	0/0
	Reliabilität	0.00/0.04	0.16/0.00	0.00/0.00	0.32/0.00	0.20/0.01	
Synchronisieren	Session 1	15/0	35/0	0/1	0/6	53/30	3/0
	Session 2	104/42	118/32	1/0	32/0	135/60	36/0
	Session 3	34/13	70/2	1/0	6/0	47/7	2/0
	Common Voxel	5/0	10/0	0/0	0/0	19/0	0/0
	Reliabilität	0.07/0.00	0.14/0.00	0.00/0.00	0.00/0.00	0.10/0.00	
Generieren	Session 1	73/79	108/110	0/7	27/40	37/26	113/57
	Session 2	50/58	157/103	0/0	37/42	45/60	88/2
	Session 3	33/41	65/82	0/6	18/15	21/29	15/0
	Common Voxel	6/9	13/4	0/0	2/0	9/0	0/0
	Reliabilität	0.12/0.07	0.14/0.03	0.00/0.00	0.07/0.10	0.14/0.00	

Tabelle 3

Anzahl aktivierter Voxel pro Session, Common Voxel und Reliabilitätskoeffizienten für alle Probanden und Sessions

4. Diskussion

4.1 Aktivierte Areale

Es folgt ein Überblick über die bei motorischen Paradigmen aktivierten Areale und der Vergleich der Ergebnisse anderer Studien mit den Ergebnissen dieser Arbeit. Im Anschluss daran werden die methodischen Probleme bei der Bestimmung der Reliabilität sowie bei der Auswertung der fMRT Daten analysiert.

Studien mit ähnlichen Paradigmen wie in dieser Arbeit zeigen vergleichbare Aktivationsmuster bei den Aufgaben „Reagieren“, „Synchronisieren“ und „Generieren“ (Thickbroom et al. (2000), Nakai et al. (2003), Rubia et al. (1998)). Lewis et al. (2004) kommen beispielsweise zu einem Ergebnis, das dem dieser Arbeit ähnlich ist: Die Aktivierung in der SMA war während der Bedingung Generieren größer als während der Bedingung Synchronisieren.

Während der Bedingung Synchronisieren zeigte sich Aktivität im temporalen Kortex und im rechten Gyrus transversus temporalis. Im Vergleich der Bedingungen Reagieren und Generieren waren beim Reagieren vor allem vermehrt temporale Kortexanteile aktiviert. Im Vergleich der Bedingungen Generieren und Synchronisieren beschreiben Lewis et al. vermehrte Aktivität in der bilateralen SMA unter der Bedingung Generieren. Die genannten Ergebnisse sind auch in dieser Arbeit zu finden.

In einer Synchronisationsaufgabe haben Nakai et al. (2003) Aktivationsmuster im Gyrus präzentralis, der bilateralen SMA, in beiden Gyri cinguli, im prämotorischen Kortex, im linken parietalen Kortex, in beiden supramarginalen Gyri, und in beiden fronto-temporalen Opercula, der Insel, dem Thalamus, dem Globus pallidus, und dem rechten Cerebellum gemessen. Ebenfalls bei einer Synchronisationsaufgabe haben Riecker et al. (2003) Aktivierung in der SMA, dem sensomotorischen Kortex, dem Nucleus caudatus, dem Thalamus, dem Pallidum und dem Cerebellum gemessen. Bezüglich der aktivierten kortikalen Areale zeigte sich auch hier eine Übereinstimmung mit den Ergebnissen dieser Arbeit.

Jäncke et al. (2003) fanden vermehrte Aktivierung im Gyrus temporalis superior während der Bedingung Synchronisieren verglichen mit der Aktivierung während der Bedingung Generieren, so wie es auch in dieser Arbeit beschrieben ist.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass die in verschiedenen Untersuchungen für die unterschiedlichen Bedingungen gemessenen Aktivationsmuster vergleichbar

sind. Ausdehnung und Stärke der gemessenen Aktivierung waren in den einzelnen Untersuchungen jedoch unterschiedlich. Gründe dafür werden unter 4.3 diskutiert.

4.2 Reliabilität

Frühere Studien haben gezeigt, dass es zwischen den Sessions, also den einzelnen Messungen, erhebliche Unterschiede in Ausmaß und Lokalisation der Aktivierung gibt. Diese Ergebnisse werfen die grundsätzliche Frage nach der Reliabilität von fMRT-Messungen auf.

In der Literatur gibt es bis jetzt kein gemeinsames Maß und keine einheitliche Methode zur Erfassung der Reliabilität. Die Reliabilität von fMRT-Messungen wurde in verschiedenen Studien mit unterschiedlichen Formeln berechnet. Die Angaben bezüglich der Reliabilität dieser Messungen sind daher kaum vergleichbar.

In dieser Arbeit wurden Reliabilitätskoeffizienten für jedes funktionelle kortikale Areal einzeln berechnet. Demgegenüber beziehen sich in bisherigen Studien die Angaben zur Reliabilität größten Teils nicht auf einzelne Areale sondern auf mehrere Regionen oder gar das ganze Hirn.

Unter Verwendung der Formel nach Rombouts $R = (2 \cdot \text{Anzahl gemeinsam aktivierter Voxel}) / (\text{Summe aktivierter Voxel aller zwei Sessions})$, erzielten Rombouts, Barkhof et al 1997 einen Reliabilitätskoeffizienten von 0,31. Gemessen wurde Aktivierung im visuellen Kortex während visueller Stimulation. In der vorliegenden Arbeit wurden Reliabilitätskoeffizienten ebenfalls nach dieser Formel berechnet. Je nach Areal und Aufgabe ergaben sich Koeffizienten zwischen 0,0 und 0,45.

Yoo et al. (2005) maßen bei einer Tastendruckaufgabe einen der höchsten in der Literatur beschriebenen Reliabilitätskoeffizienten. Sie verwendeten ebenfalls o.g. Formel nach Rombouts. Der Reliabilitätskoeffizient für unterschiedliche Areale lag bei einer Einzelmessung mit unmittelbar aufeinanderfolgenden Durchgängen zwischen 0,43-0,74. Mit 0,21-0,64 war der Reliabilitätskoeffizient bei dem Vergleich zweier Einzelmessungen zu unterschiedlichen Zeitpunkten bereits wesentlich geringer.

Eine vergleichsweise hohe Reliabilität beschreiben auch Tegeler et al. (1999). Bei einer Tastendruckaufgabe wurde ein Koeffizient von 0,50-0,87 im sensomotorischen Kortex und der SMA errechnet.

Specht et al. (2003) verglichen drei verschiedene Methoden zur Testung der Reliabilität. Mit der Methode der Überlappung der Voxel nach der Formel von Rombouts wurde für alle Voxel des Gehirns teilweise eine Übereinstimmung der Aktivierung zwischen zwei Sessions von bis zu 69% beobachtet. Verwendet wurden diejenigen Voxel, die bei einem p-Wert von 0,05 korrigiert als aktiv klassifiziert wurden. Bei der Testung der Reliabilität mittels Scatterplotanalyse wurde das Ergebnis einer Aufgabe mit „verminderter Reliabilität“ und das einer anderen Aufgabe mit „guter Reliabilität“ beschrieben. Die Autoren trafen jedoch keine quantitativen Aussagen zum Reliabilitätsmaß. Auch der intra class correlation coefficient wurde berechnet. Specht et al. (2003) beschreiben das Ergebnis lediglich als „hohen ICC“ in allen Bedingungen des Paradigmas, ohne genauere Angaben zu machen.

Wie oben beschrieben, ist die Reproduzierbarkeit eines Aktivationsmusters auch abhängig von der gewählten Aufgabe. Die Reliabilität ist von vielen Faktoren abhängig (s.u.). Sie variiert je nach Wahl des Schwellenwerts, bei dem Voxel als aktiv klassifiziert werden. Dabei kann es zu großen Schwankungen der Reliabilität kommen, wie Yetkin et al. (1996) gezeigt haben. Je nachdem, wie viele Voxel als aktiv definiert wurden und damit in die Berechnungen einbezogen wurden, veränderte sich das Maß der Reproduzierbarkeit erheblich.

Für bestimmte Regionen war die Reliabilität in Abhängigkeit von der jeweiligen Aufgabe (Reagieren, Synchronisieren und Generieren) unterschiedlich ausgeprägt. Ähnliche Ergebnisse zeigt auch die vorliegende Arbeit.

Ein weitere Ursache für die geringe Reliabilität spielen Lernvorgänge. Wie aus den Verhaltensdaten, also den Reaktionszeiten, zu sehen ist, wurden die Reaktionszeiten der Probanden mit jedem Versuchsablauf kürzer. Auch die Varianz wurde kleiner. Trotz des Trainings vor dem eigentlichen Versuchablauf im Scanner waren auch nach den Testdurchläufen Lerneffekte im Sinne von Reaktionszeitverkürzungen zu beobachten. Derartige Lerneffekte könnten experimentell evtl. durch noch intensiveres und häufigeres Üben verringert werden. Im klinischen Alltag ist dies aus praktischen und logistischen Gründen jedoch kaum möglich. Wenn selbst bei einfachen Tastendruckaufgaben ein derartiger Lerneffekt zu beobachten ist, so ist das Ausmaß des Lerneffekts bei komplexeren Aufgaben wesentlich größer und damit die Reliabilität von fMRT Messungen noch geringer.

4.3 Ausblick

In der Literatur wie auch in dieser Arbeit zeigt sich Übereinstimmung bezüglich der bei verschiedenen Bedingungen aktivierten Kortexareale. Ausmaß und Ausdehnung variieren in den verschiedenen Untersuchungen jedoch stark.

fMRT Messungen und die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse sind multiplen Unregelmäßigkeiten unterworfen. Abgesehen von technischen Problemen sind die Probanden selbst als Fehlerquellen in Betracht zu ziehen: Relevante Variablen diesbezüglich sind Schlafmangel, Konsum von Kaffee, Aufmerksamkeitschwankungen, Instruktion des Probanden und die korrekte Ausführung der Aufgabe. Eine standardisierte und präzise Instruktion durch den Untersucher ist unabdingbar. Eine entscheidende Rolle spielt auch die Lage des Probanden im Scanner und die angemessene Fixierung des Kopfes. Zu unvermeidbaren Fehlerquellen zählen die Unregelmäßigkeiten des Scanners, wechselnde Intensität des BOLD-Effektes und ein Drift des magnetischen Feldes.

Auch die Auswertung der Voxel wirft methodische Fragen auf. So muss ein Schwellenwert festgelegt werden, ab dem Voxel als aktiv bezeichnet werden. Je nach Wahl des Schwellenwertes werden bestimmte Areale als aktiviert klassifiziert oder nicht. An diesem Beispiel sei auf die unterschiedlichen Auswertungen und deren Konsequenzen für die Interpretation von Ergebnissen hingewiesen.

Um differenzierte und vergleichbare Informationen über Funktionen und neuronale Netzwerke einzelner Areale bei bestimmten Aufgaben zu erhalten, wäre eine verbindliche einheitliche Messmethode wünschenswert. Denn die Höhe der Reliabilität ist abhängig von der gewählten Rechenmethode. Unterschiedliche Berechnungen bei gleichen Rohdaten führen nicht zu identischen Ergebnissen.

Die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse schwankt auch mit dem gewählten Paradigma. Bei der Auswahl des Versuchsaufbaus und der Versuchsaufgabe muss u.a. darauf geachtet werden, dass Lerneffekte bezüglich der Routine des Versuchsablaufs vermieden werden. Daher übten die für diese Arbeit engagierten Probanden vor den fMRT Messungen den Versuchsablauf mehrmals außerhalb des Scanners.

Eingesetzt wird die fMRT bereits in einigen medizinischen Bereichen. Aber auch andere, noch fragwürdige Dienste, soll die fMRT in Zukunft leisten: Obwohl die fMRT hinsichtlich ihrer Zuverlässigkeit nicht entsprechend ausgereift ist, gibt es Unternehmen, die die fMRT bereits als Lügendetektor propagieren. Als Möglichkeit,

direkt in die Gedankenwelt Einblick zu nehmen, behaupten Fachleute ein probates Mittel zum Einsatz bei Gerichtsverfahren, zur Klärungen von Schuldfragen etc. gefunden zu haben. Damit begibt man sich auf ein Terrain, das wissenschaftlich noch nicht ausreichend erforscht ist. Zwar gibt es fMRT Untersuchungen Langleben et al. (2005), die Aktiviation während bewusstem Lügen im präfrontalen Kortex gemessen haben. Die Reliabilität der Messungen ist allerdings sehr gering, und damit die Aussagefähigkeit solcher Ergebnisse beschränkt.

Aber fMRT Daten werden auch anders genutzt. Wachkomapatienten etwa könnten von der fMRT profitieren: Erst neuerlich erschien eine Studie Monti et al. (2010) die zeigte, wie die fMRT Kommunikation für Wachkomapatienten möglich macht. Beim sog. Locked-in Syndrom sind die Betroffenen bei vollem Bewusstsein, können sich jedoch weder verbal noch über Gesten verständlich machen. Bisher wurde mittels gestütztem Schreiben und EEG versucht, Kommunikation herzustellen. Das gestützte Schreiben wird jedoch als nicht objektiv angesehen, die Ergebnisse sind nicht reproduzierbar. Hoffnung gibt nun die fMRT: Stellen sich Patienten mit dem Locked-in Syndrom bestimmte vertraute Orte oder Gegenstände vor, so kann das in der fMRT sichtbar gemacht werden. Verabredet wird etwa, dass einer der Orte Zustimmung, "Ja", signalisieren, ein anderer "Nein". So könnte einmal Kommunikation ohne Worte gelingen- auch wenn dies bis jetzt noch keine alltagstaugliche Methode darstellt.

Ein weiteres Gebiet der fMRT ist der Einsatz bei neurochirurgischen Eingriffen. Ziel ist es, die fMRT in den nächsten Jahren bei der Planung von intrakraniellen Eingriffen einzusetzen. Bei operativen Interventionen an einem der sensibelsten Organe sind größtmögliche Genauigkeit und Minimierung postoperativer Defizite gefordert. Goldstandard heute ist die direkte kortikale Stimulation. Um eine der kortikalen Stimulation ebenbürtige Methode zu etablieren, muss die Validität der Ergebnisse gewährleistet sein. Ergebnisse sind jedoch nur dann valide, wenn sie zugleich auch objektiv und reliabel sind. Beide Anforderungen stellen fMRT Messungen vor alle oben genannten Schwierigkeiten. Da bis jetzt der Anspruch einer ausreichenden und zuverlässigen Reliabilität noch nicht erfüllt werden kann, ist die fMRT zumindest in nächster Zeit nicht als angemessene Alternative zu betrachten.

Giussani et al. (2010) verglichen die Ergebnisse von neun fMRT Studien zur präoperativen Darstellung eloquenter Sprachareale. Zwar konnten eloquente Areale auf diesem Wege detektiert werden, eine Alternative zur direkten kortikalen

Stimulation stellte die fMRT jedoch nicht dar. Die aktivierten Areale wichen zu sehr von den während der direkten kortikalen Stimulation als eloquent detektierten Arealen ab.

Bis heute kann kein non-invasives Verfahren subkortikale und kortikale Prozesse besser kenntlich machen als die fMRT. Viele Erkenntnisse etwa zur Lokalisation von Emotionen, Antrieb und Gedächtnis wurden durch die fMRT gewonnen. Es bleibt abzuwarten, ob sich die Verwendung von 3 oder 4 T Geräten, die eine bessere Reproduzierbarkeit der Ergebnisse zeigen, durchsetzt. Bei Anwendung einheitlicher Messmethoden und Ausschaltung vermeidbarer Fehlerquellen wird die fMRT zu einem ausbaufähigen Messinstrument.

5. Literaturverzeichnis

- Deiber, M., M. Honda, et al. (1999). "Mesial motor Areas in Self-Initiated Versus Externally Triggered Movements Examined With fMRI: Effect of Movement Type and Rate." Journal of Neurophysiology **81**: 3065-3077.
- Dhamala, M., G. Pagnoni, et al. (2003). "Neural correlates of the complexity of rhythmic finger tapping." NeuroImage **20**: 918-926.
- Friedmann, L., H. Stern, et al. (2008). "Test-Retest and Between Site Reliability in a Multicenter fMRI Study." Hum Brain Mapp **29**: 958-972.
- Giussani, C., F. Roux, et al. (2010). "Is Preoperative Functional Magnetic Resonance Imaging Reliable for Language Areas Mapping in Brain Tumor Surgery? Review of Language Functional Magnetic Resonance Imaging and Direkt Cortical Stimulation Correlation Studies." Neurosurgery **66**(1).
- Havel, P., B. Braun, et al. (2006). "Reproducibility of activation in four motor paradigms: An fMRI study." J Neurol **253**: 471-476.
- Hoogenraad, F., J. Reichenbach, et al. (1998). "In vivo measurement of changes in venous blood oxygenation with high resolution functional MRI at 0.95 Tesla by measuring changes in susceptibility and velocity." Magn Reson Med **39**: 97-107.
- Hoppel, B., K. Weisskoff, et al. (1993). "Measurement of regional blood oxygenation and cerebral hemodynamics." Magn Reson Med **30**: 715-723.
- Jäncke, L., R. Loose, et al. (2000). "Cortical activation during paced finger-tapping applying visual and auditory pacing stimuli." Cog Brain Res **10**: 51-66.
- Jenkins, I., M. Jahanshahi, et al. (2000). "Self-initiated versus externally triggered movements. II. The effects of movement predictability on regional cerebral blood flow." Brain **123**: 1216-1228.
- Kimberley, T., D. Birkholz, et al. (2008). "Reliability of fMRI during a Continuous Motor Task: Assessment of Analysis Techniques." J Neuroimaging **18**: 18-27.
- Langleben, D., L. JW, et al. (2005). "Telling truth from lie in individual subjects with fast event-related fMRI." Hum Brain Mapp **26**(4): 262-272.
- Lewis, P., A. Wing, et al. (2004). "Brain activity correlates differentially with increasing temporal complexity of rhythms during initialisation, synchronisation, and continuation phases of paced finger tapping." Neuropsychologia **42**: 1301-1312.
- Marshall, I., E. Simonotto, et al. (2004). "Repeatability of Motor and Working-Memory Tasks in Healthy Older Volunteers: Assessment at Functional MR Imaging." Radiology **233**: 868-877.
- McGonigle, D., A. Howseman, et al. (2000). "Variability in fMRI: An Examination of Intersession Differences." NeuroImage **11**: 708-734.
- Monti, M. V., A. M. Coleman, et al. (2010). "Willfull Modulation of Brain Activity in Disorders of Consciousness." New England Journal of Medicine **362**(7): 579-589.
- Nakai, T., C. Kato, et al. (2003). "A functional magnetic resonance imaging study of internal modulation of an external visual cue for motor execution." Brain Research **968**: 238-247.
- Ogawa, S., T. Lee, et al. (1990). "Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation." Proc Natl Acad Sci USA **87**(24): 9868-9872.

- Ogawa, S., D. Tank, et al. (1992). "Intrinsic changes accompanying sensory stimulation: functional brain mapping with magnetic resonance imaging." Proc Natl Acad Sci USA **89**: 5951-5955.
- Oldfield, R. (1971). "The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory." Neuropsychologia **9**: 97-113.
- Prielmeier, F., Y. Nagatomo, et al. (1994). "Cerebral blood oxygenation in rat brain during, hypoxic hypoxia. Quantitative MRI of effective transverse relaxation rates." Magn Reson Med **31**: 678-681.
- Riecker, A., D. Wildgruber, et al. (2003). "Parametric analysis of rate-dependent hemodynamic response functions of cortical and subcortical brain structures during auditorily cued finger tapping: a fMRI study." NeuroImage **18**: 731-739.
- Rombouts, S., F. Barkhof, et al. (1997). "Test-Retest Analysis with Functional MR of the Activated Area in the Human Visual Cortex." Am J Neuroradiol **18**: 1317-1322.
- Rubia, K., S. Overmeyer, et al. (1998). "Prefrontal involvement in "temporal bridging" and timing movement." Neuropsychologia **36**: 1283-1293.
- Scholz, V., A. Flaherty, et al. (2000). "Laterality, somatotopy and reproducibility of the basal ganglia and motor cortex during motor tasks." Brain Research **879**: 204-215.
- Schubert, T., D. Cramon von, et al. (1998). "Cortical areas and the control of self-determined finger movements: an fMRI study." NeuroReport **9**: 3171-3176.
- Specht, K., K. Willmes, et al. (2003). "Assessment of Reliability in Functional Imaging Studies." J Magn Reson Imag **17**: 463-471.
- Stehling, M., F. Schmitt, et al. (1993). "Echo-planar MR Imaging of human brain oxygenation changes." J Magn Res Imag **3**: 471-474.
- Tegeler, C., S. Strother, et al. (1999). "Reproducibility of BOLD-based functional MRI obtained at 4 T." Hum Brain Mapp **7**: 267-283.
- Thickbroom, G., M. Byrnes, et al. (2000). "The role of the supplementary motor area in externally timed movement: the influence of predictability of movement timing." Brain Research **874**: 233-241.
- Thulburn, K., J. Waterton, et al. (1982). Biochemica et Biophysica Acta **714**: 265-270.
- Thut, G., C. Hauert, et al. (2000). "Internally driven vs. externally cued movement selection: a study on the timing of brain activity." Cognitive Brain Research **9**: 261-269.
- Toma, K., M. Ozawa, et al. (2003). "The role of the human supplementary motor area in reactive motor operation." Neuroscience Letters **344**: 177-180.
- Ullén, F., H. Forsberg, et al. (2003). "Neural Networks for the Coordination of the Hands in Time." Journal of Neurophysiology **89**: 1126-1135.
- Verstynen, T., J. Diedrichsen, et al. (2005). "Ipsilateral motor cortex activity during unimanual hand movements relates to task complexity." Journal of Neurophysiology **93**(3): 1209-1222.
- Yetkin, F., T. McAuliffe, et al. (1996). "Test-retest precision of functional MR in sensory and motor task activation." Am J Neuroradiol **17**: 95-98.
- Yoo, S., X. Wei, et al. (2005). "Long-term reproducibility analysis of fMRI using hand motor task." Intern J Neuroscience **115**: 55-77.
- Zilles, K. and G. Rehkämper (1998). Funktionelle Neuranatomie. Berlin, Springer.
- Zou, K., D. Greve, et al. (2005). "Reproducibility of Functional MR Imaging: Preliminary Results of Prospective Multi-institutional Study Performed by Biomedical Informatics Research Network." Radiology **237**(3): 781-789.

Curriculum Vitae

Persönliche Daten:

Name: Dorothea Jörg
Geburtsdatum-/ort: 25. Februar 1982 in München

Ausbildung:

Schule

1988 - 1992 Grundschule an der Herterichstraße, München
1992 - 2001 Gymnasium Pullach bei München
Abitur in den Fächern Biologie, Latein, Geschichte, Französisch

Universität

seit Okt. 2001 Medizinstudium an der Ludwig-Maximilians-Universität München
Sept. 2003 Physikum
seit Aug. 2006 Praktisches Jahr
Aug. - Okt. 2006 Neurochirurgie, Kantonsspital Aarau (Prof. Landolt)
Okt. - Dez. 2006 Allgemeinchirurgie, Klinikum München-Schwabing (Prof. Waldner)
Dez. '06- Apr. '07 Anästhesiologie und Intensivmedizin, Klinikum München-Pasing
(Dr. Doeffinger)
Apr. 07 - Juni 07 Innere Medizin, Medizinische Poliklinik der LMU München
(Prof. Reincke)
10. Dezember 2007 Approbation

Anstellung

März 08- Mai 09 Assistenzärztin für Neurochirurgie, Klinikum Rechts der Isar, Prof. Dr.
B. Meyer
Seit Juli 2009 Assistenzärztin für Neurochirurgie, Berufsgenossenschaftliche
Unfallklinik Murnau, PD Dr. M. Strowitzki

Sprachen:

Englisch – fließend
Französisch – fließend
Türkisch – Grundkenntnisse