

Aus der Abteilung für Neuroradiologie am Institut für Klinische Radiologie
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Leiter: Prof. Dr. med. H. Brückmann

Vorstand: Prof. Dr. med. h.c. M. Reiser

**fMRT Aktivierungen des frontalen und parietalen Augenfeldes sowie
MT/V5 während der Durchführung von Sakkaden, Smooth Pursuit und
optokinetischem Nystagmus**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Vorgelegt von

Stefanie Elisabeth Ingeborg Müller-Schunk

aus

München

2004

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. H. Brückmann

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. U. Büttner

Mitbetreuung durch den

Promovierten Mitarbeiter: OA Dr. med. Klaus Seelos

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. K. Peter

Tag der mündlichen Prüfung: 2.12.2004

Inhaltsverzeichnis

1	ZUSAMMENFASSUNG	6
2	EINLEITUNG.....	8
2.1	Wahrnehmung verhaltensrelevanter Information.....	8
2.2	Okulomotorik zur visuellen Exploration.....	9
2.2.1	Bewusste und unbewusste Augenbewegungen.....	9
2.2.2	Sakkaden	10
2.2.3	Smooth Pursuit.....	11
2.2.4	Optokinetischer Nystagmus	11
2.2.5	Fixation.....	12
2.3	Corticale Netzwerke.....	13
2.3.1	Cerebrale Konnektivität.....	13
2.3.2	Corticale Okulomotorikkontrolle	13
2.3.3	Lokalisation und Funktion des FEF	14
2.3.4	Lokalisation und Funktion des SEF	15
2.3.5	Lokalisation und Funktion des PEF	16
2.3.6	Lokalisation und Funktion von MT/MST	16
2.4	Funktionelle Bildgebung des Nervensystems	17
2.4.1	Historie	17
2.4.2	BOLD fMRT	18
2.4.2.1	Physikalische Grundlagen.....	19
2.4.2.2	Physiologische Grundlagen	20
2.4.2.3	Statistische Auswertung funktioneller Daten	23
3	MATERIAL UND METHODEN.....	24
3.1	Probanden	24
3.2	Paradigmen und Präsentation	24
3.3	Bildgebung.....	26
3.4	Datenauswertung.....	29
3.5	Anatomische Zuordnung.....	31
4	ERGEBNISSE	31
4.1	FEF.....	31
4.1.1	Ergebnisse Sakkaden	33
4.1.2	Ergebnisse Smooth Pursuit.....	36

4.1.3	Ergebnisse OKN.....	39
4.2	SEF.....	42
4.2.1	Ergebnisse Sakkaden	42
4.3	PEF.....	42
4.3.1	Ergebnisse Sakkaden	43
4.3.2	Ergebnisse Smooth Pursuit.....	44
4.3.3	Ergebnisse OKN.....	45
4.4	Temporale Aktivierungen.....	47
4.4.1.1	Ergebnisse Sakkaden	47
4.4.1.2	Ergebnisse Smooth Pursuit.....	48
4.4.1.3	Ergebnisse OKN	48
4.5	Weitere Aktivierungen.....	48
4.5.1	Frontal	48
4.5.2	Occipital	49
4.5.3	Stammganglien	49
4.5.4	Cingulum.....	49
4.6	Subtraktionen.....	49
4.6.1	Sakkaden - Smooth Pursuit.....	49
4.6.2	Smooth Pursuit - Sakkaden.....	52
4.6.3	OKN - Smooth Pursuit.....	54
4.6.4	OKN - Sakkaden	56
4.6.5	Smooth Pursuit – OKN	58
4.6.6	Sakkaden - OKN	60
5	DISKUSSION	62
5.1	Rationale	62
5.2	Generelles Aktivierungsmuster.....	62
5.3	Kleinfeld OKN: ein separates corticales Okulomotorik-Netzwerk?.....	63
5.4	Gibt es eine Unterteilung des FEF, PEF und von MT/V5 in allen Paradigmen?65	
5.5	Auswahl der Ruhebedingung in der fMRT	68
5.6	Zentrale Fixation als Ruhebedingung	68
5.7	FEF.....	71
5.7.1	Lokalisation des FEF.....	71
5.7.2	Läsionsstudien in der Literatur	72
5.7.3	Funktionelle Studien.....	73

5.8	PEF.....	77
5.9	Occipito-temporaler Cortex und MT/V5	79
6	SCHLUSSFOLGERUNG.....	82
7	GLOSSAR	83
8	LITERATURVERZEICHNIS	85

1 Zusammenfassung

Zur visuellen Exploration der Umwelt stehen uns verschiedene bewusste und unbewusste Augenbewegungen zur Verfügung. Mit diesen Bewegungsprogrammen sind wir in der Lage das Abbild des Gesichtsfeldes auf der Retina in Anpassung an die aktuellen Erfordernisse der Situation zu verschieben.

Drei basale Sequenzen dieses Repertoires an Augenbewegungen stellen Sakkaden, Smooth Pursuit und der optokinetische Nystagmus (OKN) dar. Die schnellen Augenbewegungen der Sakkaden, die zur ständigen Neuausrichtung des Blickes auf visuelle Ziele dienen, können sowohl reflektorisch als auch willkürlich getriggert werden. Beim Smooth Pursuit handelt es sich um eine bewusste, langsame Augenfolgebewegung, die zur Beobachtung von bewegten Einzelobjekten dient. Im Gegensatz dazu bewirkt der reflektorische optokinetische Nystagmus durch die Kombination einer langsamen Folgebewegung mit einer schnellen Rückstellsakkade in Gegenrichtung eine Stabilisierung des retinalen Abbildes der Umwelt bei Eigenbewegung des Individuums.

Zur Ausführung der einzelnen Programme wird jeweils ein komplexes neuronales Netzwerk im Cortex aktiviert. Bestimmte umschriebene Regionen, die auf die Steuerung und Koordination von Augenbewegungen, sowie auf die Verarbeitung bewegter visueller Reize spezialisiert sind, werden im Wechsel oder in Kombination aktiviert und setzen im Zusammenspiel mit anderen Zentren der Wahrnehmung und Informationsverarbeitung die Bewegungsabläufe um.

Eine Schlüsselrolle spielen hier die sogenannten Augengfelder: das frontale Augengfeld (FEF), das parietale Augengfeld (PEF) sowie das für die Bewegungswahrnehmung essentielle Areal MT/V5 der temporo-occipital Region.

Die genaue anatomische Lokalisation und Lagebeziehungen der einzelnen Areale untereinander sowie evtl. Subspezialisierungen für bestimmte Funktionen sind jedoch bisher nicht geklärt und Gegenstand aktueller wissenschaftlicher Untersuchungen.

Um die bisherigen Erkenntnisse aus elektrophysiologischen tierexperimentellen Studien und funktionellen Experimenten zur corticalen Steuerung der Okulomotorik am Menschen weiter zu spezifizieren war es Ziel dieser Studie folgende zwei Fragestellungen zu beantworten:

- ? OKN setzt sich aus einer dem Smooth Pursuit vergleichbaren langsamen Augenfolgebewegung und einer schnellen Rückstellsakkade zusammen. Wird OKN durch ein eigenes kortikales Netzwerk kontrolliert, das parallel zu dem des Smooth Pursuit und dem der Sakkaden angelegt ist? Oder wird OKN durch die beiden Systeme von Smooth Pursuit und Sakkaden, die jeweils einzelne Komponenten der bei OKN ausgeführten Augenbewegungen darstellen, mitgesteuert?
- ? Zeigen die Aktivierungsmuster für die drei Paradigmen im Bereich des FEF, des PEF und MT/MST lediglich eine Unterteilung in subspezialisierte Regionen zur Steuerung der einzelnen Okulomotorikparadigmen (Sakkaden, Smooth Pursuit, OKN)? Oder lassen sich weitere funktionell spezifische Unterregionen innerhalb dieser Paradigmen nachweisen?

Mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) wurden über den Blood Oxygen Level Dependent (BOLD) Effekt bei 14 Probanden die unterschiedlichen corticalen Aktivierungen während der Durchführung von Sakkaden, Smooth Pursuit und OKN erfasst und analysiert. Die Auswertung der fMRT Datenserie erfolgte mittels Statistical Parametric Mapping (SPM). Anschließend wurden die in der Gruppenstudie signifikant aktivierten Areale der anatomischen Lokalisation zugeordnet und die entsprechenden Brodmann Areale ermittelt.

Es zeigte sich, dass sich in den drei untersuchten sensomotorischen Kortexregionen die Aktivierungen der Paradigmen der Sakkaden und des Smooth Pursuit zusammengenommen nicht der Aktivierung während OKN entsprechen. Durch die Subtraktion der Aktivierungen der Sakkaden oder Smooth Pursuit von OKN erhält man nicht das aktivierte Areal des jeweils anderen Paradigmas. Die Aktivierungen liegen in geringfügig differenten Unterregionen der Augfelder bzw. MT/V5 mit teilweisen Überlappungen. Diese Ergebnisse stützen die These der Existenz eines dritten, parallelen corticalen Systems für die Steuerung des OKN, zusätzlich zu den bereits bekannten Netzwerken zur Ausführung von Smooth Pursuit und Sakkaden.

Werden die Aktivierungen innerhalb der einzelnen Paradigmen näher analysiert, ergibt sich im FEF und PEF für alle drei Bewegungssequenzen eine Unterteilung der aktivierten Cluster in zwei Unterregionen, die voneinander zu trennen sind.

Diese ist für Sakkaden im FEF bereits in der Literatur vorbeschrieben. Diese einzelnen Anteile werden möglicherweise in Abhängigkeit von den Details der jeweilig verwendeten Aufgabenstellung des entsprechenden Okulomotorik-Paradigmas unterschiedlich stark aktiviert. Dies stellt eine potentielle Erklärung für die in der bisherigen Literatur angegebene breite Varianz der Talairach Koordinaten des FEF dar.

Für das PEF konnten in verschiedenen Studien ebenfalls in Abhängigkeit von unterschiedlichen Paradigmen in Übereinstimmung mit den hier vorliegenden Daten bereits mehrere im Sulcus intraparietalis aufgereihte Unterregionen nachgewiesen werden.

Im Unterschied hierzu zeigen die Aktivierungen der Region MT/V5 keine eindeutige Unterteilung in einzelne Anteile.

2 Einleitung

2.1 Wahrnehmung verhaltensrelevanter Information

Die Möglichkeit gezielt die Aufmerksamkeit bzw. den Blick auf einen bestimmten Punkt der Umwelt zu lenken ist ein notwendiger Schritt zur bewussten Wahrnehmung. Diese ist die Grundlage zur Orientierung des Selbst im Raum und zur Erkennung und Auswertung für das Individuum aktionsrelevanter Informationen und Daten.

So ist z. B. die enge Koppelung von Hand- und Augenbewegungen lange bekannt.

Die Augenbewegungen sind beim Greifen und Transportieren eines Gegenstandes mit der Hand auf entscheidende Schlüsselpositionen im Ablauf der Bewegung gerichtet. Sie eilen in Sprüngen der Bewegung zur Planung derselben voraus. Die eigentliche Handbewegung mit dem Objekt wird nicht durch den Blick verfolgt (Johansson, Westling et al. 2001). Bekannt ist auch die höhere Genauigkeit einer kontinuierlichen Augenfolgebewegung, wenn der verfolgte Gegenstand mit der eigenen Hand bewegt wird (Vercher, Gauthier et al. 1996).

Weitere Beispiele sind Zeigebewegungen der Hand im Zusammenhang mit visuellen Zielen. Man stellte fest, dass der Bewegungsausschlag der Hand mit der Amplitude der zugehörigen Sakkade korrespondiert (Van Donkelaar, Lee et al. 2000) und die visuell geschätzte Größe des Ziels einen Einfluß auf die Zeigegeschwindigkeit hat (Lee and van Donkelaar 2002). So kann man z.B. auch nachweisen, dass die Menge des retinalen visuellen Inputs in verschiedenen

Gesichtsfeldbereichen die an das motorische System ausgegebene Information über die Blickrichtung präzisiert (Blouin, Amade et al. 2002).

Unsere visuelle Wahrnehmung ist daher nicht im gesamten Gesichtsfeld von identischer Qualität. Die Spezialisierung des visuellen Systems, das mit der Fovea eine im Zentrum des Gesichtsfeldes liegende Region mit erhöhter Detailauflösung bietet, erlaubt zudem diese zur Feinanalyse jederzeit zu einem beliebigen Punkt des Gesichtsfeldes zu dirigieren. Hierfür ist ein komplexes Zusammenspiel dieses hochauflösenden Detektors mit einem höchst präzisen System zur Bewegungskontrolle nötig. Dabei müssen sowohl Bewegungen der Umwelt bei stationärem Individuum (egozentrische Bewegungswahrnehmung), als auch die Eigenbewegung in stationärer Umwelt (exozentrische Bewegungswahrnehmung) miteinbezogen werden.

In Interaktion mit dem vestibulären System werden ständig Eigen- und Fremdbewegungen analysiert und mit den visuellen Daten zu einem Bild der individuellen Situation in der Umwelt umgesetzt. Dieses Bild ist wiederum die Grundlage für individuelle Reaktionen auf die Situation.

2.2 Okulomotorik zur visuellen Exploration

2.2.1 Bewusste und unbewusste Augenbewegungen

Das visuelle System hat verschiedene reflektorische und bewusste Augenbewegungen zur Verfügung, um das Gesichtsfeld zu erforschen und die Abbildung der Umwelt auf der Retina zu verschieben. Bewegungswahrnehmung ist zum einen möglich durch aktive Augenbewegung (Augenfolgebewegungen, Nystagmus), zum anderen durch Fixation eines stationären Objektes. Bei diesen Vorgängen wird jeweils ein komplexes corticales Netzwerk aktiviert, wobei zusätzlich zu rein motorisch-sensorischen Prozessen noch Parameter wie Aufmerksamkeit, Wahrnehmung und Timing einfließen müssen, um eine dynamische räumliche Orientierung zu ermöglichen.

Bewusste Augenbewegungen sind zu unterteilen in schnelle (Sakkaden) und langsame Augenfolgebewegungen (Smooth Pursuit). Wie auch die visuelle Wahrnehmung ohne Augenbewegung (Fixation) zeigen diese in funktionellen Hirnaktivierungsstudien unterschiedliche beteiligte Cortexareale und Netzwerke in Abhängigkeit vom jeweils gewählten Paradigma (Petit, Tzourio et al. 1995; Gaymard, Ploner et al. 1998; Berman, Colby et al. 1999; Petit, Dubois et al. 1999; Grosbras, Leonards et al. 2001).

Reflektorische Augenbewegungen sind der optokinetische Nystagmus und der vestibulo-okulare Reflex, die durch Bewegung der visuellen Szene im Verhältnis zum Auge bzw. Bewegung des Kopfes im Raum ausgelöst werden.

2.2.2 Sakkaden

Sakkaden als schnelle Augenbewegungen dienen der ständigen Neuausrichtung des Blicks auf visuelle Ziele. Die Fovea als Zentrum der maximalen Sehschärfe wird so ständig auf den interessierenden Punkt des Gesichtsfeldes eingestellt.

Sakkaden lassen sich in eine schnelle Bewegungsphase der Augen von einem zum anderen Bildpunkt und in eine Fixationsphase auf diesen Bildpunkt einteilen. Die schnelle Komponente der Bewegung wird mit einer Geschwindigkeit von mehreren 100°/Sekunde durchgeführt und dauert weniger als 100 ms. Während dieser Phase wird keine visuelle Information aufgenommen (Paus, Marrett et al. 1995), so dass trotz der Verschiebung des Bildes auf der Retina nicht der Eindruck einer Positionsveränderung der visuellen Objekte entsteht. Dies wird durch periphere und zentrale extraretinale Signale (von Holst and Mittelstadt 1950), sowie durch Musterverschiebung auf der Retina erreicht (Campbell and Wurtz 1978; Judge, Wurtz et al. 1980). Durch Verarbeitung der Informationen über die metrischen Eigenschaften der bevorstehenden Sakkade und eine Erhöhung des Schwellenwertes für die Wahrnehmung visueller Stimuli während der Sakkade sorgt ein komplexes neuronales Netzwerk von corticaler und subcorticaler grauer Substanz für die Unterdrückung des visuellen Inputs während der schnellen Phase. Dadurch wird die notwendige Beständigkeit unseres Bildes der Umgebung gewährleistet (Paus and Castro-Alamancos 2001).

Die weiterverwertbare visuelle Information wird ausschließlich während der folgenden Fixationsphase aufgenommen.

Sakkaden können reflexhaft durch ein plötzlich im Gesichtsfeld auftauchendes Objekt getriggert oder bewusst ausgelöst bzw. vom Gedächtnis geführt werden. Außerdem werden prädiktive Sakkaden in Erwartung eines Geschehens an einem bestimmten Punkt des Gesichtsfeldes ausgeführt.

Verschiedene corticale Regionen werden mit der direkten Triggerung von Sakkaden und kognitiven Aspekten der Auslösung und Ausführung von Sakkaden in Zusammenhang gebracht. Hierzu zählen das frontale Augenfeld (FEF) (Paus 1996), das parietale Augenfeld (PEF) (Muri, Vermersch et al. 1996) und das supplementäre Augenfeld (SEF) (Petit, Orssaud et al. 1996) als Triggerareale, sowie der dorsolaterale präfrontale Cortex (dlPFC) im

Zusammenhang mit dem räumlichen Kurzzeitgedächtnis, und der anteriore Gyrus cinguli zur Modulation von bewussten Sakkaden (Paus, Petrides et al. 1993; Petit, Orssaud et al. 1993; Gaymard, Rivaud et al. 1998; Munoz 2002).

2.2.3 Smooth Pursuit

Langsame Augenfolgebewegungen (Smooth Pursuit) sind ein notwendiges Handwerkszeug um bewegte Objekte erkennen zu können. Um das Bild des Objektes beständig in der Region der Retina, die die höchste Sehschärfe besitzt, der Fovea, zu halten, wird die Geschwindigkeit der Augenfolgebewegung an die Objektgeschwindigkeit angepasst. Diese beträgt normalerweise unter 100°/Sekunde.

Es konnte gezeigt werden, dass das corticale Netzwerk für die Ausführung von Smooth Pursuit dem für Sakkaden zuständigen sehr ähnelt und teilweise Überlappungen aufweist (Leigh and Zee 1999). Dies scheint naheliegend, da z.B. prädiktive Sakkaden, bei denen man antizipatorisch eine bestimmte Objektposition annimmt, genauso wie Smooth Pursuit, bei dem die Augengeschwindigkeit einer bestimmten vorhergesehenen Objektposition angepasst wird, eine innere Repräsentation der Objektbewegung voraussetzen an die die Augenbewegung durch retinales Feedback nahezu ohne Verzögerung angepasst wird. Diese auf kognitivem Niveau ähnliche Leistung ist jedoch gefolgt von einer deutlich unterschiedlichen motorischen Antwort (O'Driscoll, Wolff et al. 2000). Die beteiligten Gehirnregionen umfassen die FEFs, SEFs, MT/MST, bilateralen occipitotemporalen Cortex, sowie Anteile des medialen Precuneus (Petit and Haxby 1999) und Cuneus (Heide, Kurzidim et al. 1996), wobei die genauen Lokalisationen in gleichen Regionen und zwar angrenzend aneinander liegen. Verstärkte Aktivitäten im Smooth Pursuit Paradigma im Vergleich zu Sakkaden wurden dagegen im medialen orbitalen Cortex und Caudatus, sowie Nucleus Accumbens gefunden (O'Driscoll, Wolff et al. 2000).

2.2.4 Optokinetischer Nystagmus

Beim Blick aus dem Fenster eines fahrenden Zuges wird durch die kontinuierliche Bewegung des gesamten Gesichtsfeldes das im Okulogramm typische Sägezahnmuster des optokinetischen Nystagmus (OKN) ausgelöst. Diese reflektorische Augenbewegung lässt sich unterteilen in eine langsame Phase, die dem sich verschiebenden Stimulus folgt, und in eine schnelle, sakkadenartige Rückstellbewegung in der Gegenrichtung, welche die langsame Phase unterbricht. Die Richtung des Nystagmus wird nach der langsamen Folgebewegung bezeichnet.

Diese Bewegungsfolge ermöglicht eine Stabilisierung des retinalen Bildes. Bei Eigenbewegung gegenüber der Umwelt, bei Bewegung der Umgebung im Verhältnis zum stationären Individuum, oder einer Kombination von beiden wird der OKN ausgelöst, um durch diese Bildstabilisierung eine Wahrnehmungsverarbeitung zu vereinfachen.

Zunächst erfolgt bei Stimulation ein schneller Geschwindigkeitszuwachs der langsamen, indirekten Komponente. Wenn der Stimulus persistiert, kommt es zu einer stabilen Plateauphase (Cohen, Matsuo et al. 1977; Harris, Lewis et al. 1993). Diese ist als phylogenetisch alter Pfad bereits in Tieren mit nur wenig Cortex nachweisbar (Easter 1975). Die indirekte Komponente wird vor allem durch Vollfeldstimulation ausgelöst. Hierbei sorgt der so genannte „velocity storage“ Mechanismus durch eine gespeicherte Aktivität in den vestibulären Kerngebieten auch nach Beendigung des Stimulus für eine Fortsetzung des OKN über einige Sekunden, dem so genannten Nachnystagmus. Außerdem wird beim Menschen durch diese Art der Stimulation das Gefühl von Vektion, d.h. von Eigenbewegung trotz stationärem Zustand, ausgelöst. Der initiale schnelle Frequenzanstieg, der den OKN beim Menschen dominiert, wird „direkte Komponente“ genannt. Dieser ist nur bei Primaten voll entwickelt und die beteiligten Hirnstamm und Cortexstrukturen überlappen mit dem Smooth Pursuit System (Tusa and Zee 1989). Es konnte nachgewiesen werden, dass der primär visuelle Cortex (V1), sowie die bewegungssensitiven Regionen MT/MST an der corticalen Kontrolle des OKN beteiligt sind (Dursteler and Wurtz 1988; Kawano, Shidara et al. 1994; Galati 1999), zudem jedoch andere corticale Strukturen, wie die Augenfelder, die Insel, sowie die Basalganglien und der Thalamus aktiv sind (Bucher, Dieterich et al. 1997; Dieterich, Bucher et al. 1998)

2.2.5 Fixation

Die willentliche Fixation eines stationären Zielpunktes mit den Augen besteht aus einem Stabilisierungsprozeß, der sicherstellt, dass das Bild des Zielpunktes konstant auf die Fovea projiziert wird (Ott, Seidman et al. 1992).

Studien an Patienten mit Läsionen des frontalen und parietalen Cortex haben gezeigt, dass ein enger Zusammenhang zwischen Fixation, Augenbewegungen und visuell-räumlicher Aufmerksamkeit besteht (Guitton, Buchtel et al. 1985; Pierrot-Deseilligny, Gray et al. 1986; Paus, Kalina et al. 1991). Hierbei scheinen Läsionen des frontalen Cortex eine Beeinträchtigung des Fixationsvermögens zu verursachen, während parietale Läsionen eine Stabilisierung der Fixation auf Grund eines Aufmerksamkeitsdefizits auszulösen scheinen.

In weiteren Studien konnte bewiesen werden, dass bei der fovealen Fixation die corticalen Augenfelder, der dorsolaterale präfrontale Cortex (Tinsley and Everling 2002), der Sulcus intraparietalis und das Cingulum aktiviert werden (Petit, Tzourio et al. 1995; Petit, Dubois et al. 1999).

2.3 Corticale Netzwerke

2.3.1 Cerebrale Konnektivität

Das Gehirn vereint zwei grundsätzliche Prinzipien:

- die funktionelle Spezialisierung
- die funktionelle Integration.

Dabei wird die Integration zwischen und innerhalb der spezialisierten Regionen durch die cerebrale Konnektivität bewerkstelligt.

Ein weiteres Prinzip ist die funktionelle Segregation, das heißt, dass spezialisierte Zellen des gleichen Typs in Gruppen angeordnet sind (Zeki 1990). Durch dieses architektonische Prinzip werden sowohl konvergierende, als auch divergierende corticale Netzwerke benötigt. Diese Konnektivität ist entsprechend der funktionellen Segregation mit in Gruppen angeordneten Zellen gleicher Spezialisierung ebenfalls in Clustern angeordnet, so dass die Neuronen einer bestimmten Cortexregion eine gemeinsame Ansprechbarkeit auf bestimmte Reize teilen. So können aus der gemeinsamen Aktivierung von Cortexarealen während einer bestimmten Aufgabe Rückschlüsse auf corticale Netzwerke gezogen werden.

Es ist bekannt, dass das Zusammenspiel von okulomotorischen und sensorisch-visuellen Systemen, das von Wahrnehmung, Aufmerksamkeit und Gedächtnis ständig moduliert wird, verschiedene komplexe Netzwerke aktiviert.

Beteiligt sind hier corticale und subcorticale Zentren, wie z.B. die corticalen Augenfelder: frontal (frontales (FEF) und supplementäres Augenzentrum (SEF)) und parietal (parietales Augenzentrum (PEF)) gelegen, sowie der präfrontale Cortex, der Precuneus und die Regionen der Bewegungswahrnehmung des Temporallappens (MT und MST).

2.3.2 Corticale Okulomotorikkontrolle

Besonders intensiv untersucht, sowohl in Tierexperimenten als auch am Menschen in Funktions- und Läsionsstudien, ist das corticale Netzwerk, das zur Ausführung von Sakkaden aktiviert wird. Während die drei corticalen Augenfelder in der Lage sind, Sakkaden zu

triggern, sind andere Regionen zuständig für kognitive Aspekte der Sakkadensteuerung. Eine zentrale Rolle in der Kontrolle dieser Augenbewegungen spielt das im präzentralen Cortex gelegene frontale Augenfeld (FEF).

2.3.3 Lokalisation und Funktion des FEF

Trotz zahlreicher funktioneller und anatomischer Studien sind die Erkenntnisse, sowohl zur genauen Funktion als auch zur Lokalisation und Größe des FEF beim Menschen noch immer Gegenstand der Diskussion.

Bereits 1875 beschrieb Ferrier die Lokalisation eines Areals im Frontallappen von Affen, das unter elektrischer Stimulation in der Lage war, Augenbewegungen auszulösen (Ferrier 1875). Dieses dehnte sich vom Sulcus arcuatus bis zur Mittellinie aus und stimmt weitgehend mit der heute angenommenen Lokalisation des FEF überein, wobei die für die Triggerung von Sakkaden zuständige Subregion in der Hinterbank des Sulcus arcuatus lokalisiert ist (Tian and Lynch 1996; Tian and Lynch 1996). Eine speziell auf Smooth Pursuit spezialisierte Region schliesst sich nach posterior an (Gottlieb, Bruce et al. 1993; Gottlieb, MacAvoy et al. 1994; Tian and Lynch 1996). Zugeordnet wird das FEF beim Affen dem hinteren Anteil des Brodmann Areal 8 im Übergang zu Area 6 (Brodmann 1905), bzw. Walker 8A und 45 (Tehovnik, Sommer et al. 2000).

Beim Menschen wird die als FEF bezeichnete Region als im Sulcus präcentralis liegend beschrieben (Paus 1996; Courtney, Petit et al. 1998; Luna, Thulborn et al. 1998), direkt angrenzend an den primären Motorcortex und wird im Gegensatz zum Affen Brodmann Area 6 zugeordnet (Paus 1996; Petit and Haxby 1999). In Abhängigkeit von Untersuchungsmethode und Paradigma ergeben sich jedoch insbesondere in Hinblick auf die genaue medio-laterale Position deutlich unterschiedliche Koordinaten in einzelnen Studien (Paus 1996). Auch hier lässt sich eine Einteilung in Subregionen vornehmen, von denen die eine dem Kontrollnetzwerk für visuell geführte Sakkaden, die andere dem für visuellen Pursuit zugeordnet werden kann (O'Driscoll, Strakowski et al. 1998; Petit and Haxby 1999; O'Driscoll, Wolff et al. 2000).

Es ist davon auszugehen, dass beim Menschen ebenso wie beim Affen, zwei parallele cortico-corticale Systeme für Pursuit und Sakkaden existieren, die das FEF, das PEF, das SEF, MT/MST (Muri, Iba-Zizen et al. 1996; Petit, Clark et al. 1997; Luna, Thulborn et al. 1998) und eine Region im medialen Precuneus (Luna, Thulborn et al. 1998; Petit and Haxby 1999) umfassen.

Diese im Netzwerk enthaltenen Cortexareale erfüllen verschiedene Aufgaben bei der Generierung und Ausführung von Sakkaden, wobei das FEF insbesondere zur Vorbereitung (Everling and Munoz 2000) und Durchführung von willentlichen Sakkaden aktiviert wird (Bruce, Goldberg et al. 1985; Gaymard, Ploner et al. 1998; Gaymard, Ploner et al. 1999). An der Unterdrückung unwillkürlicher Sakkaden scheint es nicht beteiligt zu sein (Gaymard, Ploner et al. 1999).

Eine Läsion des frontalen Augenfeldes verursacht vorübergehend einen Anstieg der Latenzzeit, sowie einen Abfall der Geschwindigkeit in der Ausführung von verschiedenen Sakkadentypen, jedoch keinen kompletten Ausfall. Deutlichere und länger persistierende Defizite ergeben sich bei der Ausführung von Smooth Pursuit Augenbewegungen (Lynch 1987; Shi, Friedman et al. 1998).

Die schwerwiegende Beeinträchtigung von Gedächtnis geführten Sakkaden (Tehovnik, Sommer et al. 2000) läßt auf eine Beteiligung am räumlichen Gedächtnis schließen (Gaymard, Ploner et al. 1999; Pierrot-Deseilligny, Muri et al. 2002). Interessanterweise ist das FEF auch bei Fixationsaufgaben aktiviert (Petit, Tzourio et al. 1995; Burman and Bruce 1997; Petit, Dubois et al. 1999).

Zusätzlich ist das FEF an komplexeren Vorgängen beteiligt, wenn z.B. unbewusst die räumliche Aufmerksamkeit verlagert wird (Moore and Armstrong 2003). Es spielt also eine wichtige Rolle als Schaltstation bei der visuellen Erforschung der Umgebung (Gitelman, Nobre et al. 1999; Gitelman, Parrish et al. 2002). Auch bei der Initiierung bestimmter motorischer Vorgänge im Rahmen Entscheidungsfindungen, die auf visuellen Reizen basieren, wird das FEF aktiviert (Schall, Stuphorn et al. 2002). Als Teil dieser komplexen corticalen Netzwerke, die weit über eine rein motorische Triggerung bestimmter Augenbewegungen hinausgehen, konnte jetzt auch gezeigt werden, dass das FEF in die Koordination von Blickrichtung und Kopfbewegungen einbezogen ist (Petit and Beauchamp 2003).

2.3.4 Lokalisation und Funktion des SEF

Die Lokalisation des supplementären Augenfeldes ist interindividuell recht variabel, eine anatomische Landmarke ist jedoch der obere Anteil des Sulcus paracentralis (Grosbras, Lobel et al. 1999). Das SEF verursacht in Läsionsstudien wesentlich geringere Defizite bei der Ausführung von Sakkaden als das FEF (Schiller and Chou 1998; Tehovnik, Sommer et al. 2000) scheint aber dafür eine wichtige Rolle in der Augen-Hand-Koordination zu spielen (Penfield and Welch 1951; Mushiaki, Fujii et al. 1996). Außerdem wird es bei der

Durchführung von sequenziellen Sakkadenfolgen aktiviert, was auf eine Funktion in der Kontrolle von komplexeren motorischen Programmen hinweist (Gaymard, Rivaud et al. 1993; DeJardin, Dubois et al. 1998). Desweiteren ist es in Lernvorgänge involviert (Chen and Wise 1997).

2.3.5 Lokalisation und Funktion des PEF

Das parietale Augenfeld ist im posterioren parietalen Cortex im Sulcus intraparietalis lokalisiert (Muri, Iba-Zizen et al. 1996). Diese Region ist beteiligt am Prozeß der räumlich-visuellen Integration (Andersen 1997; Pierrot-Deseilligny, Muri et al. 2002) und dem räumlichen Arbeitsgedächtnis (Wilson, O'Scalaidhe et al. 1993; Colby and Goldberg 1999). Bei Läsionen des PEF konnte eine erhöhte Latenzzeit bei reflexiven Sakkaden nachgewiesen werden (Heide and Kompf 1998). Hieraus wurde geschlossen, daß das PEF eher in die reflexhafte Erforschung der visuellen Umwelt involviert ist, als in die bewusste (Pierrot-Deseilligny, Rivaud et al. 1995; Gaymard, Ploner et al. 1998). Andererseits ergaben sich auch bei visuell und Gedächtnis geführten Sakkaden erhöhte Latenzzeiten in Läsionsstudien (Pierrot-Deseilligny, Ploner et al. 2002). Ein zusätzlicher wichtiger Aspekt der Umweltwahrnehmung beim Menschen ist jedoch die räumlich gerichtete Aufmerksamkeit. Die Unterscheidung zwischen behavioristisch wichtigen und unwichtigen visuellen Stimuli ist von großer Bedeutung für das Individuum. Die Region des lateralen intraparietalen Cortex (LIP) trägt als Teil des Netzwerks für visuelle Aufmerksamkeit zur verstärkten Antwort auf einen relevanten Reiz bei (Robinson and Fuchs 1996). So werden neuere Studien, die eine Aktivierung ebenfalls während der Ausführung von Willkürsakkaden zeigen, von einigen Autoren durch die erforderliche erhöhte räumliche Aufmerksamkeit bzw. deren bewusste oder unbewusste Verlagerung während dieser Aufgaben erklärt (Mort, Perry et al. 2003). Aktuelle Studien zur genauen anatomischen Lage der Unterregionen des PEF zeigen allerdings eine Aufreihung mehrerer verschiedener Areale entlang des Suclus intraparietalis (Heide, Binkowski et al. 2001), wie dies zuvor auch für Makaken gezeigt werden konnte (Thier and Andersen 1998). Deren unterschiedliche Aufgaben in Bezug auf Bewegungswahrnehmung und Verarbeitung werden weiter untersucht (Sunaert, Van Hecke et al. 1999).

2.3.6 Lokalisation und Funktion von MT/MST

Die korrekte innere Repräsentation der äußeren Umwelt, wie sie aus einem retinalen Bild rekonstruiert wird, erfordert neben der Analyse von statischen Komponenten des Gesichtsfeldes auch Informationen zu Bewegung, Geschwindigkeit und Richtung, dem

sogenannten optischen Fluss. Insbesondere für die Einordnung von Objekten in den dreidimensionalen Raum und das Erkennen dreidimensionaler Formen ist die Verarbeitung dieser Informationen essentiell. Die Cortexregion im ansteigenden Schenkel des Sulcus temporalis inferior, die beim Menschen besonders gut auf bewegte im Gegensatz zu statischen Reizen reagiert, wurde in Analogie zu der bei Affen gut untersuchten Region MT/MST MT/V5 genannt (Zeki, Watson et al. 1991). Neben dieser Region existieren jedoch auch andere bewegungssensitive Cortexareale, die sich, wie erwähnt, im parietalen Cortex, der hinteren Insel, weiter ventral im occipito-temporalen Cortex und im frontalen Cortex befinden. Demnach scheint eine neuronale Selektivität für Richtung, wie sie häufig als Kennzeichen für bewegungsverarbeitende Regionen zugrunde gelegt wird, wohl eine weiter verbreitete Eigenschaft von Neuronen des visuellen Systems zu sein. Dennoch konzentrierte man sich in Studien zunächst auf frühe bewegungssensitive Cortexregionen temporo-occipital und es wurden unter der Bezeichnung hMT/V5+ zusätzlich benachbarte Satellitenregionen mit einbezogen (Sunaert, Van Hecke et al. 1999).

2.4 Funktionelle Bildgebung des Nervensystems

2.4.1 Historie

Seit über einem Jahrhundert ist die Forschung bemüht, die Hirnaktivität physiologisch-wissenschaftlich zu erfassen. So berichtete bereits 1881 der italienische Physiologe A. Mosso über Pulsationen des Cortex bei Patienten mit cranialen Knochendefekten nach neurochirurgischen Interventionen und schloss aus der Zunahme der Pulsationen bei mentaler Aktivität auf selektive Blutkreislaufveränderungen des Gehirns bei neuraler Aktivität (Mosso 1881). Broca führte bei seinen Studenten Versuche mit extracraniellen Temperaturmessungen durch (Broca 1879). Erst in den fünfziger Jahren gelang jedoch der entscheidende Schritt, zunächst im Tierexperiment, den cerebralen Blutfluss und dessen Schwankungen in vivo zu quantifizieren (Landau, Freygang et al. 1955; Kety 1960). Die Einführung der Computertomographie 1973 durch Godfrey Hounsfield (Hounsfield 1973) zur strukturellen Bildgebung des Gehirns, gab dem Versuch der funktionellen Bildgebung neue Impulse.

Parallel begann die rasante Entwicklung der nuklearmedizinischen Möglichkeiten der Positronen Emissions Tomographie (PET) zur Darstellung des Blutflusses und des Glukosestoffwechsels (Ter-Pogossian, Phelps et al. 1975).

Die Grundlagen einer weiteren Methode zur Bildgebung, der Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT), die sich das Verhalten von Wasserstoffprotonen in einem externen Magnetfeld zu

Nutze macht, waren bereits 1946 durch Felix Block (Block 1946) und Edward Purcell (Purcell, Torrey et al. 1946) entdeckt worden. Jedoch erst 1973 entwickelte Paul Lauterbur die Idee zur anatomischen Bildgebung mittels MRT bis hin zum klinisch einsetzbaren Scanner (Lauterbur 1980).

In den Neurowissenschaften wird die strukturelle MRT bereits seit längerer Zeit zur anatomischen Darstellung des zentralen Nervensystems (ZNS) geschätzt. Innerhalb des letzten Jahrzehnts hat sich nun die funktionelle MRT (fMRT) als eine der grundlegenden Untersuchungsmethoden im Forschungsfeld des „Human Brain Mapping“, sozusagen der funktionellen Kartierung des Gehirns, etabliert. Die rasante Entwicklung der MR-Technologie ermöglicht mittlerweile die Erstellung von Aktivierungskarten des Gehirns bei gesunden Probanden und Patienten mit umschriebenen Defiziten. So werden neue Erkenntnisse zur funktionellen Vernetzung des zentralen Nervensystems in Bezug auf spezifische Funktionen wie Motorik, Sprache oder Gedächtnis gewonnen.

2.4.2 BOLD fMRT

Funktionelle MRT ist der Überbegriff für eine Reihe von bildgebenden Verfahren, die neuronale Aktivierung indirekt über Veränderungen hämodynamischer Parameter und des daraus resultierenden MR-Signals darstellen. Hierfür müssen sowohl der Effekt neuronaler Aktivität auf die zerebrale Hämodynamik als auch die Eigenschaften und das Verhalten des Blutes unter den Bedingungen der Magnet-Resonanz-Tomographie bekannt sein.

Eine Voraussetzung zur Erfassung funktioneller Veränderungen ist eine möglichst kurze Akquisitionszeit für den Datensatz des interessierenden Volumens, um die Dynamik des Vorganges erfassen zu können. Dies wird durch den Einsatz ultraschneller MRT-Sequenzen (Echo Planar Imagings (EPI)) erreicht. Diese EPI-Technik bei der mit einem einzigen Exzitationspuls der gesamte K-Raum, das Substrat aus dem das spätere Bild rekonstruiert wird, ausgefüllt werden kann, wurde zwar bereits in den 70er Jahren entwickelt (Mansfield 1977), wurde jedoch aufgrund technischer Limitationen der in der Routine eingesetzten Scanner erst in den letzten Jahren reif für die Anwendung (siehe Abbildungen 1 und 2.).

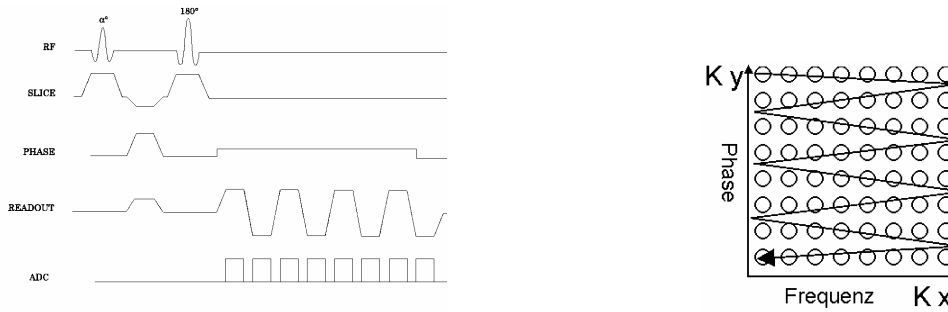


Abbildung 1: Echo-planare Spinechosequenz.

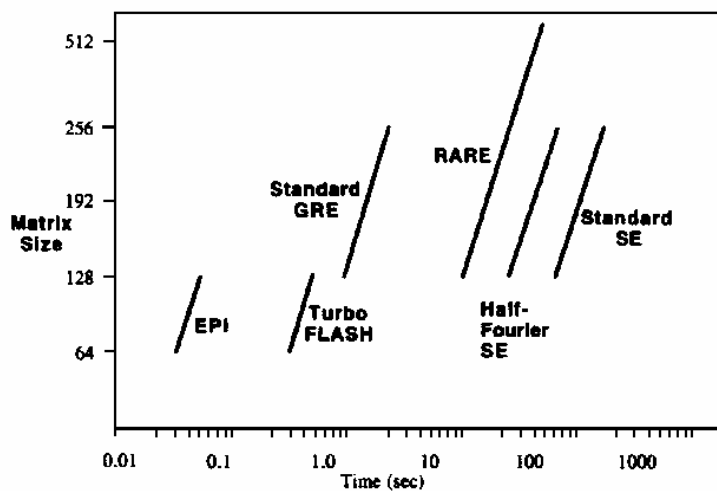


Abbildung 2: Geschwindigkeit der unterschiedlichen MRT Bildgebungstechniken.
(nach Edelman (Edelman, Wielopolski et al. 1994))

Die physikalischen Parameter der EPI-Sequenzen können so optimiert werden, dass eine Abhängigkeit des Signals von der Deoxy-Hämoglobinkonzentration (DeoxyHb) entsteht (Ogawa, Lee et al. 1990; Turner, Le Bihan et al. 1991). Diese Abhängigkeit des MR-Signals von den physiologischen Veränderungen des cerebralen Blutflusses nennt man das Blood-Oxygen-Level-Dependent (BOLD)-Signal.

2.4.2.1 Physikalische Grundlagen

Das MRT-Signal entsteht durch Anregung von Wasserstoffprotonen in einem externen Magnetfeld, deren nukleare Spin-Energieniveaus durch einen Radiofrequenzimpuls (RF) mit definierter Resonanzfrequenz verändert werden. Diese Resonanzfrequenz ist abhängig von der Magnetfeldstärke. Das MRT-Signal wird bei der Resonanzfrequenz als

Spannungsveränderung von einer hierauf eingestellten Radiofrequenz-Spule registriert. Eine örtliche Zuordnung des Signals wird durch Magnetfeldgradienten ermöglicht, die einen linearen Zusammenhang zwischen der Resonanzfrequenz und der Position im Raum herstellen. Die Relaxation bezeichnet den Prozeß, bei dem ein durch einen RF Impuls angeregtes, bzw. gestörtes Spinsystem zum thermischen Gleichgewicht zurückkehrt. Diese Relaxationseigenschaft, die von dem innerhalb eines Voxels vorhandenen Frequenzspektrum abhängig ist und mit einer zeitlichen Konstante $T2^*$ beschrieben wird, ist die Grundlage des BOLD-Kontrastes.

$T2^*$ wird durch zufällige Interaktionen der nuklearen Spins, sowie durch Magnetfeldinhomogenitäten beeinflusst. Diese können durch makroskopische magnetische Suszeptibilitätsunterschiede im untersuchten Volumen, oder durch mikroskopische Effekte paramagnetischer Substanzen entstehen. Während oxygeniertes Hämoglobin (OxyHb) diamagnetisch ist, hat desoxygeniertes Hämoglobin (DeoxyHb) paramagnetische Eigenschaften und seine Konzentration beeinflusst so $T2^*$ innerhalb eines Voxels durch mikroskopische Magnetfeldgradienten in seiner Nachbarschaft (Ogawa, Lee et al. 1990). Bei neuronaler Aktivität kommt es zu einer Erhöhung des regionalen zerebralen Blutflusses (regional Cerebral Blood Flow, rCBF) (Grubb, Raichle et al. 1974). Dieser steigt überproportional zum Sauerstoffmehrverbrauch an (Fox and Raichle 1986; Fox, Raichle et al. 1988). Als Konsequenz des vermehrten Zuflusses kommt es trotz gering vermehrtem Verbrauch von Sauerstoff zu einer Konzentrationssteigerung an OxyHb. Die gleichzeitig verminderte Konzentration des paramagnetischen DeoxyHb führt zu geringeren lokalen Feldgradienten und durch einen Anstieg von $T2^*$ zu einem geringeren Signalverlust durch Spindephasierung, also zu einem erhöhten MRT-Signal (Fox, Raichle et al. 1988; Ogawa, Lee et al. 1990; Ogawa, Tank et al. 1992). Bei einem in vivo Experiment bei 1,5 Tesla Feldstärke unter klinischen Bedingungen beträgt dieser Signalanstieg wenige Prozent. Indem man die Versuchspersonen über Perioden von ca. 30 Sekunden im Wechsel „aktiviert“ oder eine Ruhebedingung ausführen läßt und zeitgleich kontinuierlich MRT-Datensätze akquiriert, läßt sich durch die Signalveränderungen im zeitlichen Verlauf während Aktivierung und Ruhebedingung ein BOLD-Kontrast abhängiger Datensatz erzeugen (Fox, Raichle et al. 1988; Ogawa, Lee et al. 1990; Bandettini, Wong et al. 1992; Kwong, Belliveau et al. 1992).

2.4.2.2 Physiologische Grundlagen

Wie oben angedeutet induzierten während der Durchführung einer kognitiven Aufgabe, einer motorischen Bewegung oder einer sensorischen Stimulation lokale Veränderungen neuronaler

Aktivität lokale Veränderungen im Stoffwechsel und der zerebralen Durchblutung. Sauerstoffzufuhr, zerebraler Bluffluss (CBF) und zerebrales Blutvolumen (CBV) steigen während neuronaler Aktivierung an. Tierexperimentelle Studien zeigen, dass es bei sensorischer corticaler Stimulation in einer initialen Phase, die bereits nach 500 ms einsetzt, zu einer lokalisierten Hypooxygenierung des Cortex kommt (Menon, Ogawa et al. 1995; Malonek, Dirnagl et al. 1997). Darauf folgt eine Phase der Hyperoxygenierung, mit gleichzeitigem Anstieg der Hämoglobin (Hb) Konzentration. Sie ist räumlich etwas ausgedehnter und kommt durch die funktionelle Rekrutierung von Kapillaren durch die Weitstellung von vorgeschalteten Arteriolen zustande kommt (Malonek and Grinvald 1996; Malonek, Dirnagl et al. 1997). Der genaue zeitliche Ablauf der hämodynamischen Antwortfunktion des BOLD-Effektes ist nicht nur für das Verständnis der zu Grunde liegenden Physiologie essentiell, sondern auch für das theoretische Design von fMRT Experimenten wesentlich.

Nach dem beschriebenen initialen Anstieg von venösem DeoxyHb mit Signalabfall über ca. 3 Sekunden kommt es anschließend zu einem Anstieg des BOLD Signals mit einem Gipfel zwischen 4-8 Sekunden nach Einsatz der Stimulation (Friston, Jezzard et al. 1994). Nach Beendigung der Stimulation fällt das Signal kurzfristig etwas unter das Ausgangsniveau ab (undershoot) und kehrt dann wie in Abbildung 3 gezeigt innerhalb von Sekunden zur Basislinie zurück (Janz, Speck et al. 1997; Fransson, Kruger et al. 1998).

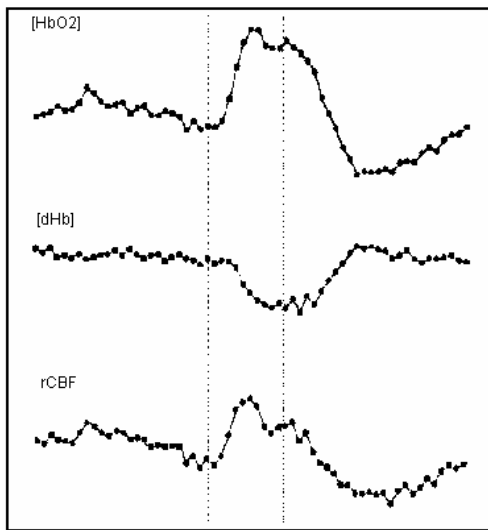


Abbildung 3: Verlaufskurven von OxyHb, DeoxyHb und rCBF bei neuronaler Aktivierung.
(nach Kwong (Kwong 1995))

Bei geeignetem Stimulusabstand, z.B. 1 Sekunde, lässt sich die hämodynamische BOLD Antwort bei aufeinanderfolgenden Stimulationen additiv linear überlagern (Siehe Abbildung 4). Die Höhe des Peaks nimmt jedoch nicht proportional mit der Stimulationsdauer zu (Boynton, Engel et al. 1996). All diese Daten lassen die Folgerung zu, dass aus den so gewonnenen fMRT Daten durchaus ein Rückschluss auf die zugrunde liegende neuronale Aktivität während der Stimulation durch Einzelereignisse oder kurze Stimulationsblocks zulässig ist (Rosen, Buckner et al. 1998).

Dennoch ist die Frage in wie weit dieses BOLD-Signal die auf physiologischer Ebene stattfindenden Vorgänge der neuronalen Aktivität abbildet immer wieder diskutiert worden. So ist die Abhängigkeit des Kontrastes in T2*-gewichteten Bildern von der Verteilung von DeoxyHb in Abhängigkeit von der Gefäßgeometrie komplex. Die in einem typischerweise c.a. 3-5 mm Kantenlänge messenden fMRT-Voxel enthaltenen Gefäßdurchmesser sind sehr heterogen. Da die Konzentration von DeoxyHb auch in den größeren drainierenden Gefäßen noch in detektierbaren Mengen abnimmt, können auch Venen dargestellt werden, die keine enge räumliche Beziehung zu den aktiven Neuronen haben. Signale von größeren Venen gewinnen damit an Gewicht über Signale des aktiven Gewebes. So können die Daten durch größere drainierende Venen im Meßvolumen verfälscht werden (Lai, Hopkins et al. 1993; Frahm, Merboldt et al. 1994).

2.4.2.3 Statistische Auswertung funktioneller Daten

Sehr profitiert in Hinblick auf das Design der Experimente, sowie insbesondere auf die statistische Auswertung der Daten hat die fMRT von der bereits zu Beginn der 90er Jahre durchgeführten funktionellen Bildgebung mittels Positronen Emissions Tomographie (PET). Die Idee, voxelspezifische Analysen auf Grund statistischer parametrischer Aktivierungskarten (Statistical Parametric Map, SPM) des Gehirns zu erstellen, war aus dem Wunsch entstanden, verlässliche Vorhersagen über aktive Areale zu treffen, deren Lokalisation nicht von vornherein bekannt war. Da in Abwesenheit eines spezifischen Effektes eine Nullverteilung angenommen werden darf, kann durch eine Testung der Null Hypothese, normalerweise mittels T- oder F-Statistik, die Region einer spezifischen Aktivierung bestimmt werden. Die ersten Publikationen hierzu wurden ab 1989 (Lueck, Zeki et al. 1989; Friston, Frith et al. 1990) von der Londoner Gruppe des Wellcome Department of Cognitive Neurology (bzw. der Cyclotron Unit, Hammersmith Hospital) um Karl Friston veröffentlicht und dienten zur Auswertung von PET-Datensätzen. In Verbindung mit der Theorie der Gausschen Felder (Worsley and Friston 1995) und des „General Linear Models“ (GLM) (Friston, Holmes et al. 1995) wurden Verteilungs-Approximationen entwickelt und konnten p-Werte berechnet werden. Neben parallel entwickelten Methoden zur Auswertung funktioneller Datensätze hat sich SPM zu einem verbreiteten Standardauswerteverfahren entwickelt und etabliert.

Bei der Auswertung funktioneller Daten, d.h. MRT-Zeitserien, wird zunächst eine räumliche Transformation vorgenommen. Die Daten werden bewegungskorrigiert (Friston, Ashburner et al. 1995; Friston, Holmes et al. 1995), um sicherzustellen, dass die gleichen Voxel über die Zeitserie verglichen werden. Anschließend erfolgt die räumliche Normalisierung um das individuelle Gehirn auf ein normiertes Standardgehirn (Template), z.B. Talairach & Tournoux (Talairach and Tournoux 1988), zur projizieren (Ashburner, Neelin et al. 2001). Optional kann eine Koregistrierung der EPI T2* Bilder mit anatomisch höher auflösenden Datensätzen vorgenommen werden. Es erfolgt eine räumliche Glättung (Spatial Smoothing) der Daten mit einem entsprechenden Kernel, der die tatsächliche Voxelgröße überschreiten sollte. Die Glättung der Daten ist eine Grundvoraussetzung für die anschließende Anwendung der Theorie der Gauss'schen Felder. Mit Hilfe von Statistical Parametric Mapping wird der Datensatz auf regional spezifische Effekte getestet (Lueck, Zeki et al. 1989; Friston, Frith et al. 1990; Friston, Holmes et al. 1995; Worsley and Friston 1995). Hierbei wird eine durch das fMRT Experiment-Design vorgegebene Design-Matrix erstellt, in der die zeitliche Abfolge von Aktivierungs- bzw. Ruhebedingung kodiert ist. Unter Einbeziehung einer für den BOLD-

Effekt bekannten Basisfunktion, die den oben beschriebenen typischen Verlauf des BOLD-Signals nach Stimulation abbildet (Friston, Mechelli et al. 1995; Friston, Mechelli et al. 2000), wird statistisch mittels T- oder F-Statistik getestet.

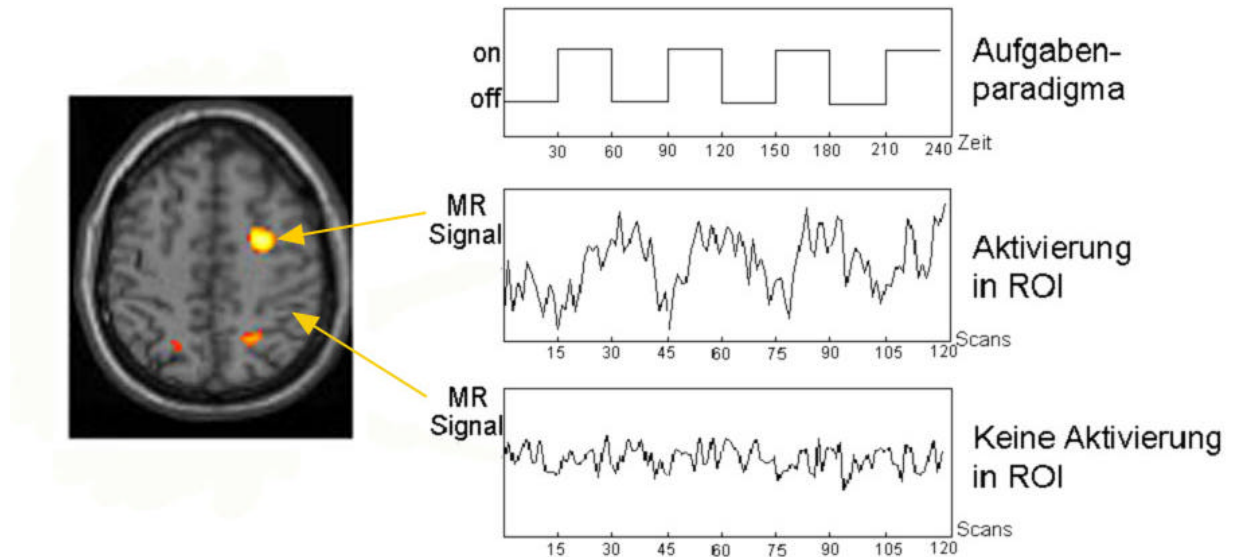


Abbildung 4: In Abhängigkeit der Signifikanz der Signalveränderungen im Voxel wird der statistische Wert farbkodiert dargestellt.

3 Material und Methoden

3.1 Probanden

Es wurden 14 rein rechtshändige Probanden (Händigkeitstest nach dem Edinburgh Inventory (Oldfield 1971)) mit normalem Gesichtsfeld und Sehvermögen im Alter von 22-65 Jahren, mittleres Alter 34,4 Jahre, untersucht. Es handelte sich um 8 weibliche und 6 männliche Probanden. Das schriftliche Einverständnis zur Teilnahme an der Studie nach vorheriger Aufklärung lag vor.

3.2 Paradigmen und Präsentation

Es wurde eine MRT kompatible Videobrille verwendet. Diese war mit einem außerhalb des MRT befindlichen Stimulationsrechner verbunden, der die entsprechenden Bildsequenzen generierte. Im Block Design wurden drei verschiedene Paradigmen, sowie eine

Ruhebedingung über jeweils 24,5 Sekunden präsentiert. In zwei Durchgängen pro Proband wurde die Reihenfolge der Paradigmen vom ersten im zweiten Durchgang jeweils umgedreht. Insgesamt wurden vier verschiedene Versionen verwandt.

Paradigma 1 (Sakkaden) bestand aus einem roten Punkt, der vor einem senkrecht schwarz-weiß gestreiften Hintergrund mit der Frequenz von 1 Hz abwechselnd links und rechts im Gesichtsfeld auftauchte, so dass der Proband bei Blick auf den Punkt visuell geführte Sakkaden von einem Winkel von 24° durchführte.

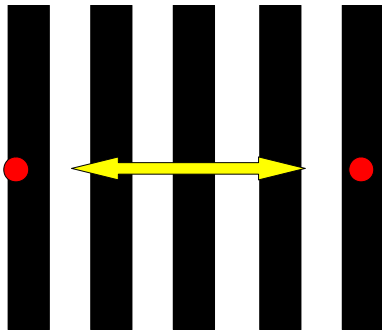


Abbildung 5: Paradigma 1 (Sakkaden).

Paradigma 2 (Smooth Pursuit) entsprach einer gleichmäßigen Augenfolgebewegung, bei der ein gleicher roter Punkt wie in Paradigma 1 vor ebenfalls gleichem Hintergrund mit einer stetigen Geschwindigkeit von $7,3^\circ/\text{Sek.}$ vom linken zum rechten Bildrand und zurück lief.

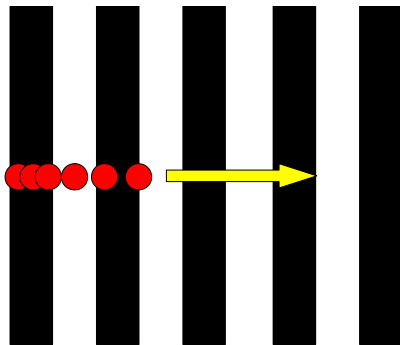


Abbildung 6: Paradigma 2 (Smooth Pursuit).

Aufgabe in den ersten beiden Paradigmen war es den roten Punkt zu fixieren.

In **Paradigma 3 (OKN)** wurde durch den waagrecht nach rechts mit einer Geschwindigkeit von $10^\circ/\text{Sek.}$ durchs Blickfeld laufenden senkrecht gestreiften Hintergrund ein optokinetischer Nystagmus induziert. Die Probanden waren angewiesen ohne bestimmte Punkte zu fixieren in das sich bewegende Muster zu blicken.

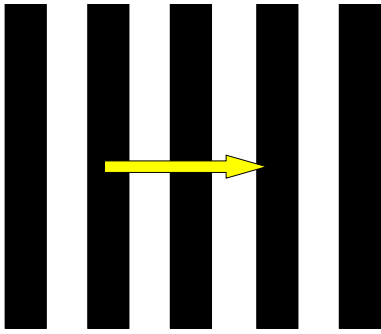


Abbildung 7: Paradigma 3 (OKN).

Die **Ruhebedingung (Fixation)** bestand aus der Aufgabe, den unbewegt im Zentrum verweilenden roten Punkt zu fixieren. Der Hintergrund entsprach den vorangegangenen Paradigmen.

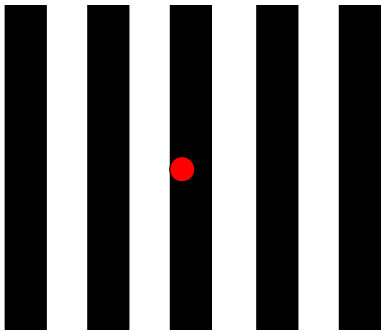


Abbildung 8: Ruhebedingung (Fixation).

3.3 Bildgebung

Die Untersuchung wurde an einem 1,5 Tesla MRT (Siemens Vision, Erlangen, BRD) durchgeführt. Die Probanden lagen in Rückenlage. Es wurde die Standard-Kopfspule verwendet. Nach dem üblichen Lokalizier und einem 3D Map Shim wurden die funktionellen Messungen mit einer BOLD (blood level oxygen dependent) -sensitiven EPI-Sequenz (TR 0.60, TE 60, Flipwinkel 90°) mit 64x64 Matrix durchgeführt. Die aus 32 Schichten bestehenden Pakete wurden axial akquiriert. Das FOV betrug 256 mm, die Schichtdicke 3 mm mit 0.75 mm freiem Schichtabstand. Das Interscan Interval betrug 3,5 Sekunden. Es wurden je 2 Durchgänge (Runs) mit 175 Scans gemessen, wovon jeweils die ersten 7 Scans nicht zur Auswertung verwendet wurden, um Spin-Sättigungseffekte zu vermeiden. Der zeitliche Ablauf war wie folgt:

Version 1

Run1		Run 2	
Scan Nr.	Paradigma	Scan Nr.	Paradigma
1-7		1-7	
8-14	fix	8-14	okn
15-21	pur	15-21	sac
22-28	sac	22-28	pur
29-35	okn	29-35	fix
36-42	fix	36-42	okn
43-49	pur	43-49	sac
50-56	sac	50-56	pur
57-63	okn	57-63	fix
64-70	fix	64-70	okn
71-77	pur	71-77	sac
78-84	sac	78-84	pur
85-91	okn	85-91	fix
92-98	fix	92-98	okn
99-105	pur	99-105	sac
106-112	sac	106-112	pur
113-119	okn	113-119	fix
120-126	fix	120-126	okn
127-133	pur	127-133	sac
134-140	sac	134-140	pur
141-147	okn	141-147	fix
148-154	fix	148-154	okn
155-161	pur	155-161	sac
162-168	sac	162-168	pur
169-175	okn	169-175	fix

Version2

Run1		Run 2	
Scan Nr.	Paradigma	Scan Nr.	Paradigma
1-7		1-7	
8-14	sac	8-14	fix
15-21	pur	15-21	okn
22-28	okn	22-28	pur
29-35	fix	29-35	sac
36-42	sac	36-42	fix
43-49	pur	43-49	okn
50-56	okn	50-56	pur
57-63	fix	57-63	sac
64-70	sac	64-70	fix
71-77	pur	71-77	okn
78-84	okn	78-84	pur
85-91	fix	85-91	sac
92-98	sac	92-98	fix
99-105	pur	99-105	okn
106-112	okn	106-112	pur
113-119	fix	113-119	sac
120-126	sac	120-126	fix
127-133	pur	127-133	okn
134-140	okn	134-140	pur
141-147	fix	141-147	sac
148-154	sac	148-154	fix
155-161	okn	155-161	okn
162-168	pur	162-168	pur
169-175	fix	169-175	sac

Version3

Run1		Run 2	
Scan Nr.	Paradigma	Scan Nr.	Paradigma
1-7		1-7	
8-14	pur	8-14	sac
15-21	fix	15-21	okn
22-28	okn	22-28	fix
29-35	sac	29-35	pur
36-42	pur	36-42	sac
43-49	fix	43-49	okn
50-56	okn	50-56	fix
57-63	sac	57-63	pur
64-70	pur	64-70	sac
71-77	fix	71-77	okn
78-84	okn	78-84	fix
85-91	sac	85-91	pur
92-98	pur	92-98	sac
99-105	fix	99-105	okn
106-112	okn	106-112	fix
113-119	sac	113-119	pur
120-126	pur	120-126	sac
127-133	fix	127-133	okn
134-140	okn	134-140	fix
141-147	sac	141-147	pur
148-154	pur	148-154	sac
155-161	fix	155-161	okn
162-168	okn	162-168	fix
169-175	sac	169-175	pur

Version4

Run1		Run 2	
Scan Nr.	Paradigma	Scan Nr.	Paradigma
1-7		1-7	
8-14	sac	8-14	fix
15-21	okn	15-21	pur
22-28	pur	22-28	okn
29-35	fix	29-35	sac
36-42	sac	36-42	fix
43-49	okn	43-49	sac
50-56	pur	50-56	pur
57-63	fix	57-63	fix
64-70	sac	64-70	fix
71-77	okn	71-77	sac
78-84	pur	78-84	pur
85-91	fix	85-91	fix
92-98	sac	92-98	fix
99-105	okn	99-105	sac
106-112	pur	106-112	pur
113-119	fix	113-119	fix
120-126	sac	120-126	fix
127-133	okn	127-133	sac
134-140	pur	134-140	pur
141-147	fix	141-147	fix
148-154	sac	148-154	fix
155-161	okn	155-161	sac
162-168	pur	162-168	pur
169-175	fix	169-175	fix

Tabelle 1: Messprotokolle für die vier Versionen;**Sakkaden (sac); Smooth Pursuit (pur); OKN (okn); Fixation (fix.)**

Nach der funktionellen Messung wurde zur anatomischen Korrelation eine hochauflösende, T1 gewichtete 3D MPRage Sequenz angeschlossen. Die Sequenzparameter waren folgende:

TE	4,4	FOV	256
TR	11,4	slab	160 mm
Flipwinkel a	15°	Partitionen	160
Meßzeit	14 min 13 sec	Matrix	256x256

Tabelle 2: Sequenzparameter MPRage.

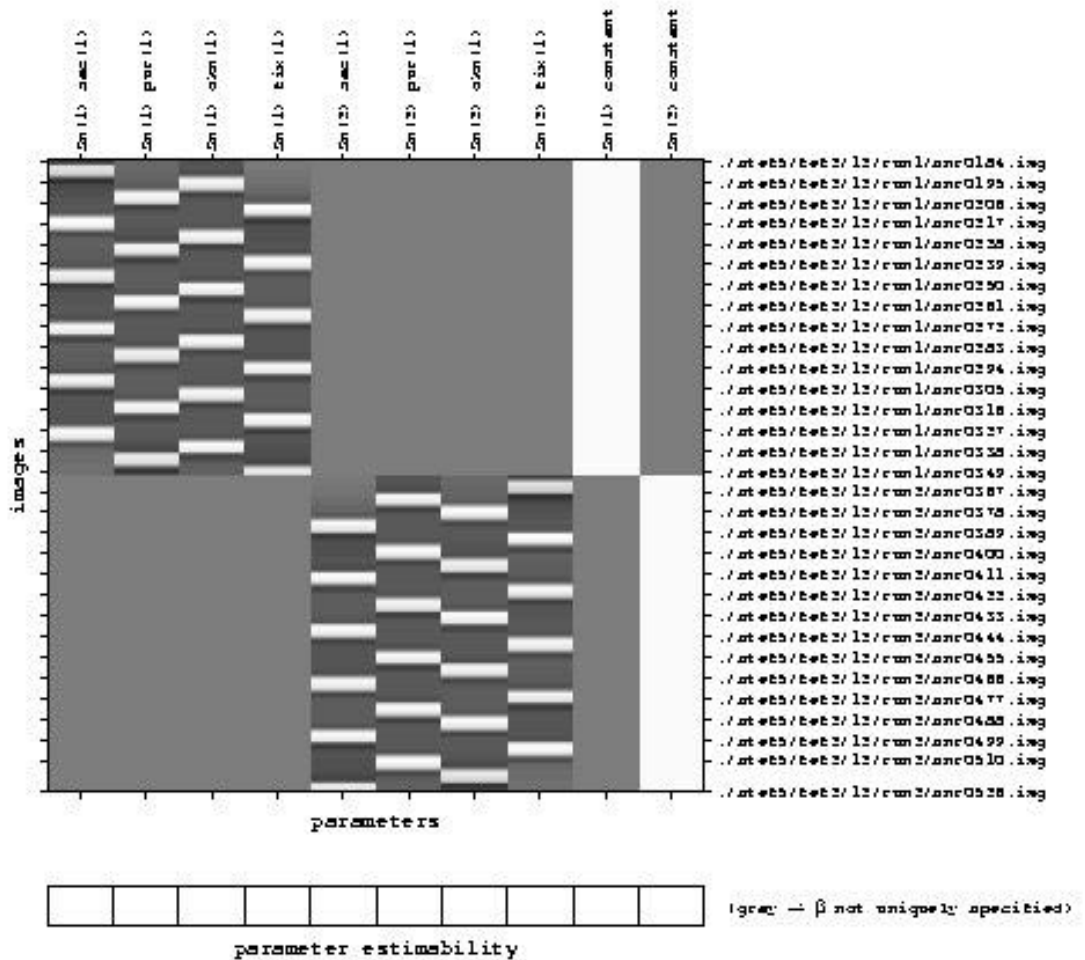
3.4 Datenauswertung

Nach der Messung wurden die Daten auf ein UNIX Netzwerk (Sparc II, Sun Microsystems, Palo Alto, CA, USA) zur weiteren Nachverarbeitung und Auswertung transferiert und ins Analyze Format umgewandelt. Mittels Matlab (The Mathworks Inc., Natick, MA, USA) und SPM99 (statistical parametric mapping, Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK; Friston et al., 1994, 1995, 1997) wurden die Daten weiterverarbeitet (Friston, Jezzard et al. 1994; Friston, Ashburner et al. 1995; Friston, Holmes et al. 1995; Friston 1997). Zunächst wurden alle Einzeldatensätze einer Bewegungskorrektur mit Realignment (Friston, Ashburner et al. 1995) bezogen auf den ersten Scan des jeweiligen Runs und Reslicing unterzogen, sowie koregistriert. Anschließend folgte die Normalisierung (Friston, Ashburner et al. 1995) mittels SPM auf den standard stereotaktischen Raum nach Talairach und Tournoux (Talairach and Tournoux 1988).

Es erfolgte eine Glättung der statistischen parametrischen Daten mit einem isotropen Gauss-Kernel von 10 mm. Die Effekte der globalen Aktivität der einzelnen Datensätze wurden eliminiert und niedrig frequente Artefakte durch einen High-pass-Filter ausgeschlossen. Zudem wurde ein hrf Low-pass-Filter angewandt.

Die Design-Matrix für Aktivierungen und Ruhebedingung wurde entsprechend dem Meßprotokoll als Box-Car Modell modelliert. Nach dem „General Linear Model“ für die Analyse von Zeitserien-Daten von Friston et al. (Friston, Holmes et al. 1995) wurde nach signifikant aktivierten Voxeln in den Datensätzen gesucht. Hierfür wurde mittels der Design Matrix zunächst auf die einfachen Haupteffekte (simple main effects) innerhalb jeder Bedingung getestet.

Statistical analysis: Design



Design description...

```

Design : Fixed SOA
Basis functions : fixed response (Box-car)
Number of sessions : 2
Conditions per session : 4 4
Interscan interval : 3.50
High pass Filter : [min] Cutoff period 196 seconds
Low pass Filter : hrf
Intrinsic correlations : none
Global calculation : mean voxel value
Grand mean scaling : session specific
Global normalization : Scaling
    
```

SPSS (aktuell) 13.25.01 - 09 01 003

Abbildung 9: Design Matrix der Einzelauswertung

Als signifikant aktiviert wurden Cluster mit einer Größe von mehr als 5 Voxeln bei korrigiertem $p < 0.05$ angenommen.

Anhand dieser Daten wurde eine Second Level Random Effects Gruppenanalyse für die Effekte in allen 14 Datensätzen abgeschlossen.

Die Ergebnisse der Gruppenstudie wurden ab einer Clustergröße von 5 Voxeln und ab einem unkorrigierten $p < 0.001$ (entsprechend einem $T=3,85$) als signifikant angenommen.

3.5 Anatomische Zuordnung

Anschließend erfolgte eine anatomische Zuordnung der in der Gruppenstudie aktivierten Gehirnregionen und der darin enthaltenen lokalen Maxima mit einem Koordinatenabstand von $>4\text{mm}$. Die Montreal Institute of Neurology (MNI) Koordinaten wurden mittels eines anatomischen Parzellierungsprogrammes auf Basis des MNI MRI Single Subject-Gehirns der anatomischen Lokalisation zugewiesen (Tzourio-Mazoyer, Landeau et al. 2002), sowie einzeln neuroradiologisch zugeordnet und die entsprechenden Brodmann Areale ermittelt.

4 Ergebnisse

4.1 FEF

Die in der für das FEF erwarteten anatomischen Region (Paus 1996; Blanke, Spinelli et al. 2000; Tehovnik, Sommer et al. 2000; Grosbras and Paus 2002) signifikanten Ergebnisse für die drei Paradigmen werden in folgender Tabelle mit Signifikanzniveau, Z-Wert, Clustergröße und stereotaktischen Koordinaten (MNI) (Collins, Neelin et al. 1994; Collins, Zijdenbos et al. 1998) aufgeführt:

Sakkaden						
links	BA	Z	MNI x	y	z	Cluster
G präzentralis	6	5,06*	-52	2	44	4
G präzentralis	6	5,06	-52	2	44	637
G. präzentralis	6	3,87	-44	-2	54	
S.frontalis superior, G. präzentralis		3,44	-28	-6	56	
rechts	BA	Z	MNI x	y	z	Cluster
G. präzentralis/ G. frontalis medius	6	3,52	50	4	44	109
G. präzentralis/ G. frontalis medius	6	3,26	46	-2	50	
G. front. Med.	6	3,12	38	-4	50	
G.präzentralis	6	3,39	28	-6	48	38

Tabelle 3: Lokale Maxima des FEF bei Sakkaden,
Schwelle unkorrigiert $p < 0.001$; *= korrigiert $p < 0.05$.

Smooth Pursuit						
links	BA	Z	MNI x	y	z	Cluster
G. präzentralis	6	3,99	-52	8	38	598
G. präzentralis	6	3,85	-30	-4	62	
S. frontlis superior/ S: präzentralis	6	3,83	-24	-6	58	
S. frontlis superior/ S: präzentralis	6	3,83	-24	-4	54	
G. präzentralis	6	3,68	-16	-6	72	
G. präzentralis	6	3,64	-40	-4	56	
G. präzentralis/ G. frontalis superior	6	3,56	-20	-4	68	
rechts	BA	Z	MNI x	y	z	Cluster
G. frontalis superior	6	4,96*	22	0	58	1
G. frontalis superior	6	4,96	22	0	58	583
G. präzentralis	6	4,23	26	-8	50	
G. präzentralis	6	3,68	46	0	52	
G. präzentralis	6	3,54	42	-2	52	
G. präzentralis	6	3,54	36	-4	54	

Tabelle 4: Lokale Maxima des FEF bei Smooth Pursuit,
Schwelle unkorrigiert $p < 0.001$; *= korrigiert $p < 0.05$.

OKN						
links	BA	Z	MNI x	y	z	Cluster
S. frontalis superior/ G. frontalis superior	6	3,39	-26	-4	62	11
rechts	BA	Z	MNI x	y	z	Cluster
G. präzentralis, G. frontalis superior	6	4,96*	30	-4	52	1
G. präzentralis, G. frontalis superior	6	4,96	30	-4	52	358
G. frontalis superior	6	4,73	24	-2	52	

Tabelle 5: Lokale Maxima des FEF bei OKN,
Schwelle unkorrigiert $p < 0.001$; *= korrigiert $p < 0.05$.

Alle drei Paradigmen zeigen Aktivierungen der entsprechenden Region, in Brodmann Area (BA) 6 beider Hemisphären, die mindestens bei einem statistischen Schwellenwert von einem unkorrigierten $p < 0.001$ signifikant sind.

4.1.1 Ergebnisse Sakkaden

Für die Sakkaden ist die linksseitige Aktivierung als ein Cluster im Sulcus präzentralis an der Verbindung mit dem Sulcus frontalis inferior lokalisiert und erfaßt zusätzlich den Gyrus frontalis medius und den Gyrus praecentralis. Sie dehnt sich nicht bis in den Sulcus frontalis superior aus. Unkorrigiert umfasst der Cluster 637 Voxel (lokales Maximum bei MNI 22/0/58; $Z=5,06$).

Rechtsseitig sind zwei bei diesem Signifikanzniveau getrennte Cluster zu erkennen.

Einer, der sich exakt am Schnittpunkt des Gyrus frontalis superior mit dem Gyrus präzentralis befindet und 38 Voxel umfasst (lokales Maximum bei MNI 28/-6/48; $Z=3,39$), sowie ein weiter caudal und lateral gelegener mit 109 Voxeln Ausdehnung (lokales Maximum bei MNI 50/4/44; $Z=3,52$). Letzterer zeigt abgesehen von der geringeren Anzahl der Voxel eine symmetrische anatomische Lokalisation zur linkshemisphärischen Aktivierung. Deutlich ist die Aufteilung des FEF in zwei Unterregionen, einen superior, mehr medial gelegenen und einen inferior, eher lateral befindlichen Anteil zu erkennen.

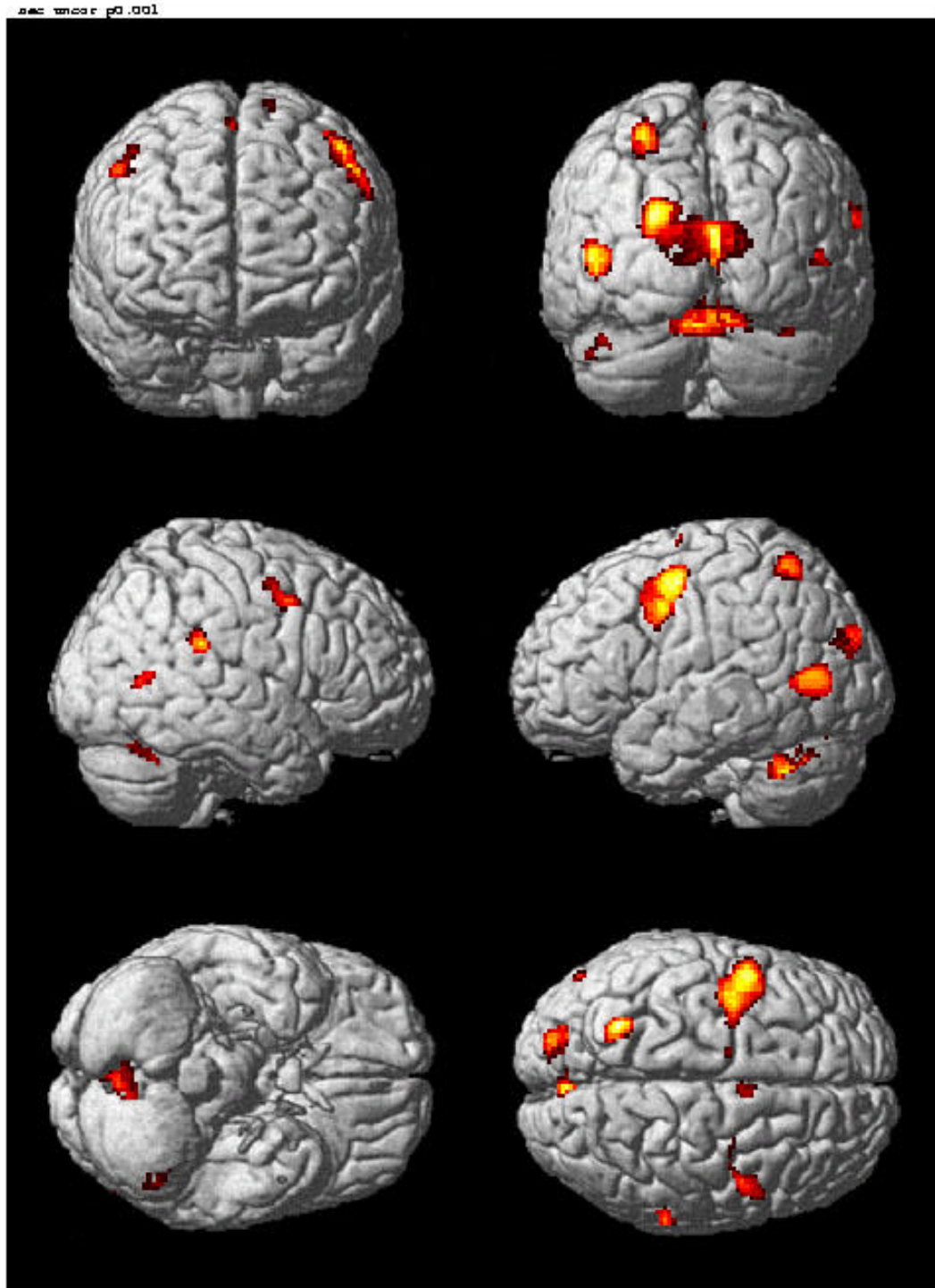


Abbildung 10: Aktivierung des FEF unter Durchführung von Sakkaden.

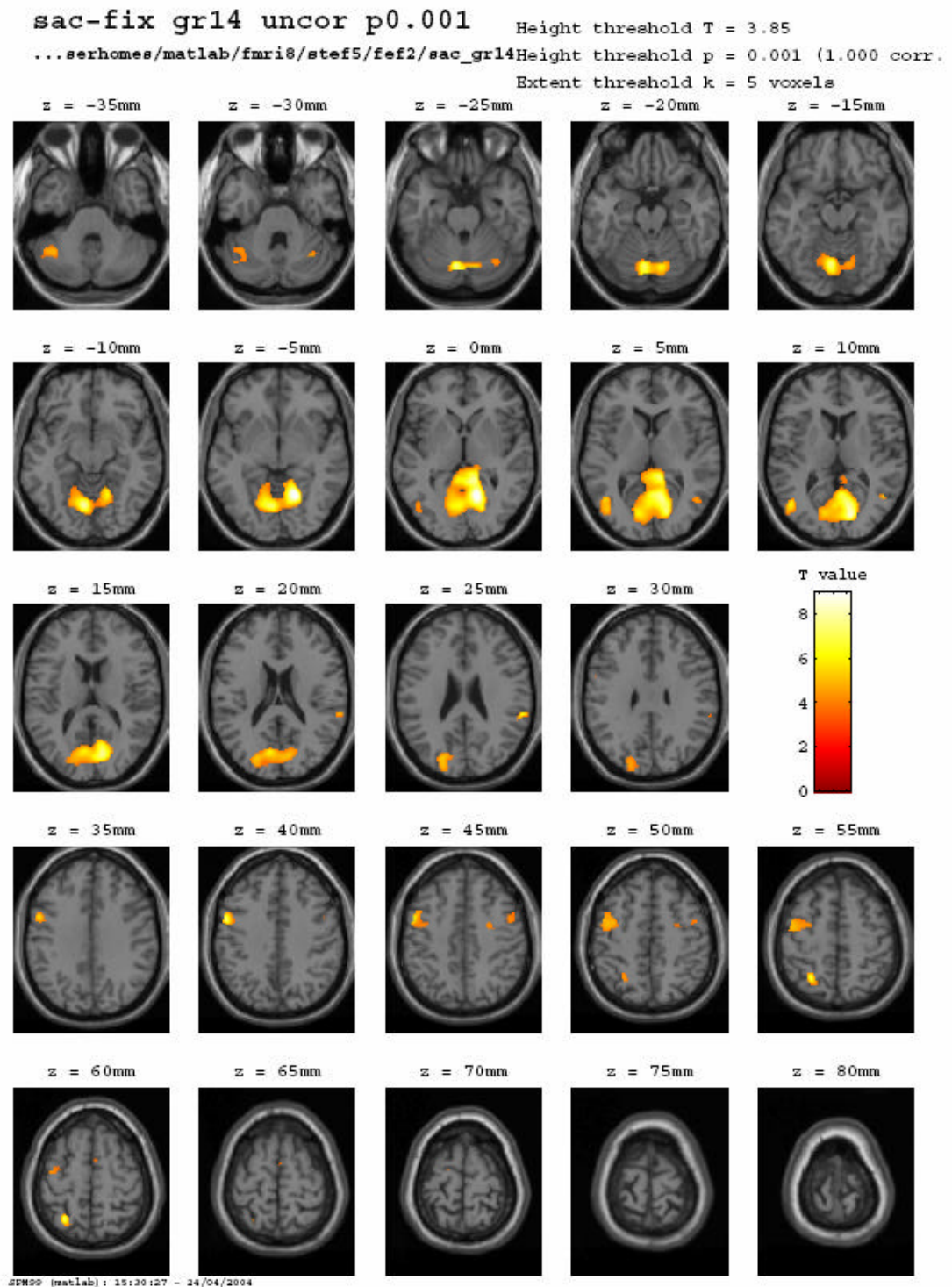


Abbildung 11: Aktivierung bei Sakkaden, Schwellenwert unkorrigiert $p < 0.001$.

4.1.2 Ergebnisse Smooth Pursuit

Unter Durchführung des Smooth Pursuit Paradigmas lässt sich beidseits jeweils ein aktivierter Cluster abgrenzen, der ebenfalls einen medio-cranialen und einen latero-caudalen Anteil hat, welcher jeweils entlang des Sulcus präzentralis verläuft. Der medio-craniale Anteil liegt beidseits im Schnittpunkt des Sulcus frontalis superior mit dem Sulcus präcentralis und greift auf den Gyrus frontalis medius und weniger auf Gyrus frontalis superior und Gyrus präzentralis über. Nach caudolateral setzt sich die Aktivierung entlang dem Sulcus präzentralis und der Vorderbank des Gyrus präcentralis entlang fort. Dieser Anteil reicht linkshemisphärisch weiter nach caudal, während der medio-craniale Anteil rechts das höhere Signifikanzniveau erreicht. Die Clustergröße ist mit 598 aktivierten Voxeln links (lokales Maximum bei -52/8/38, $Z=3,99$) zu 583 aktivierten Voxeln rechts (lokales Maximum bei 22/0/58; $Z=4,96$) nahezu identisch.

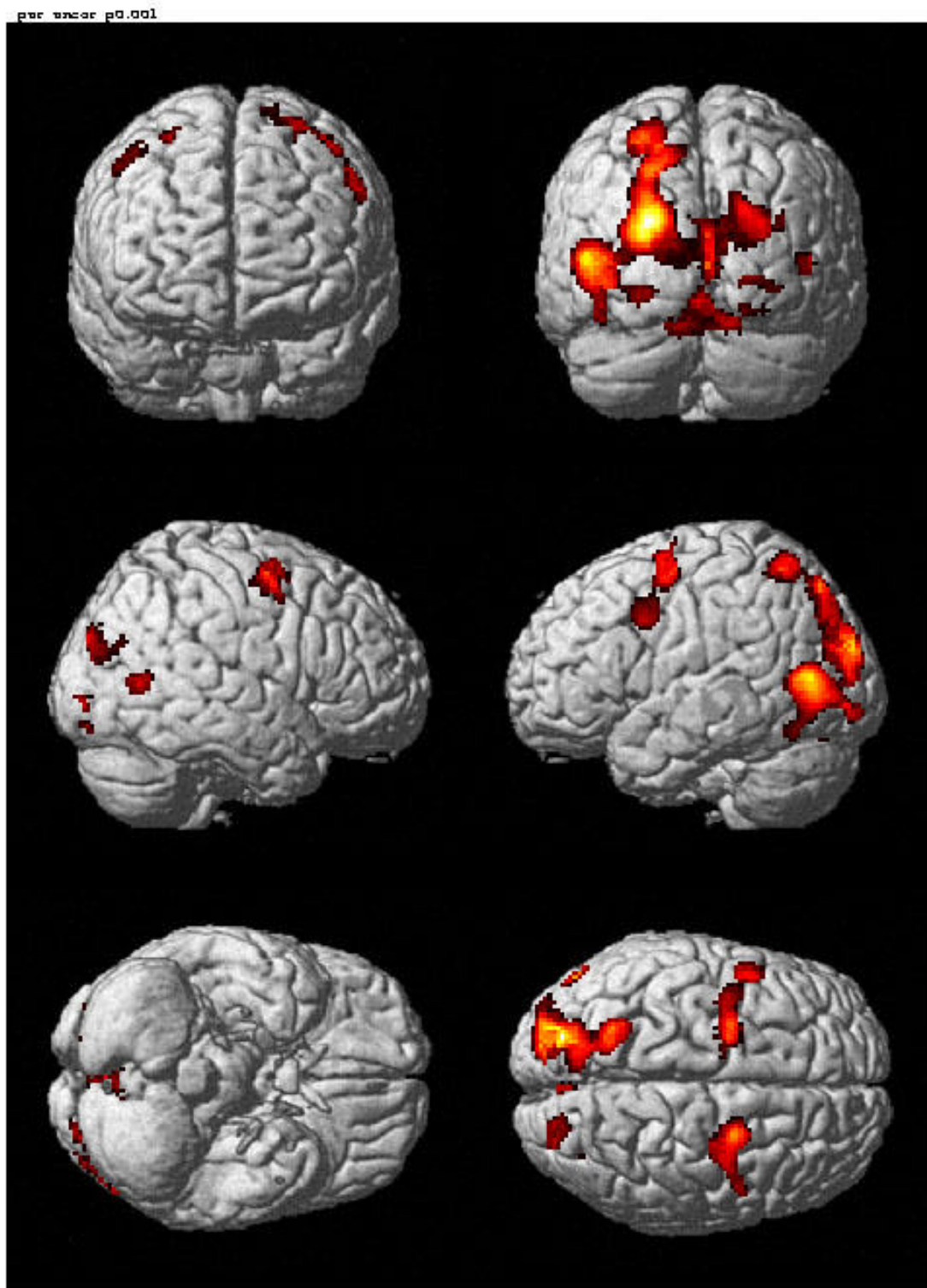


Abbildung 12: Aktivierung bei Smooth Pursuit, Schwellenwert unkorrigiert $p < 0.001$.

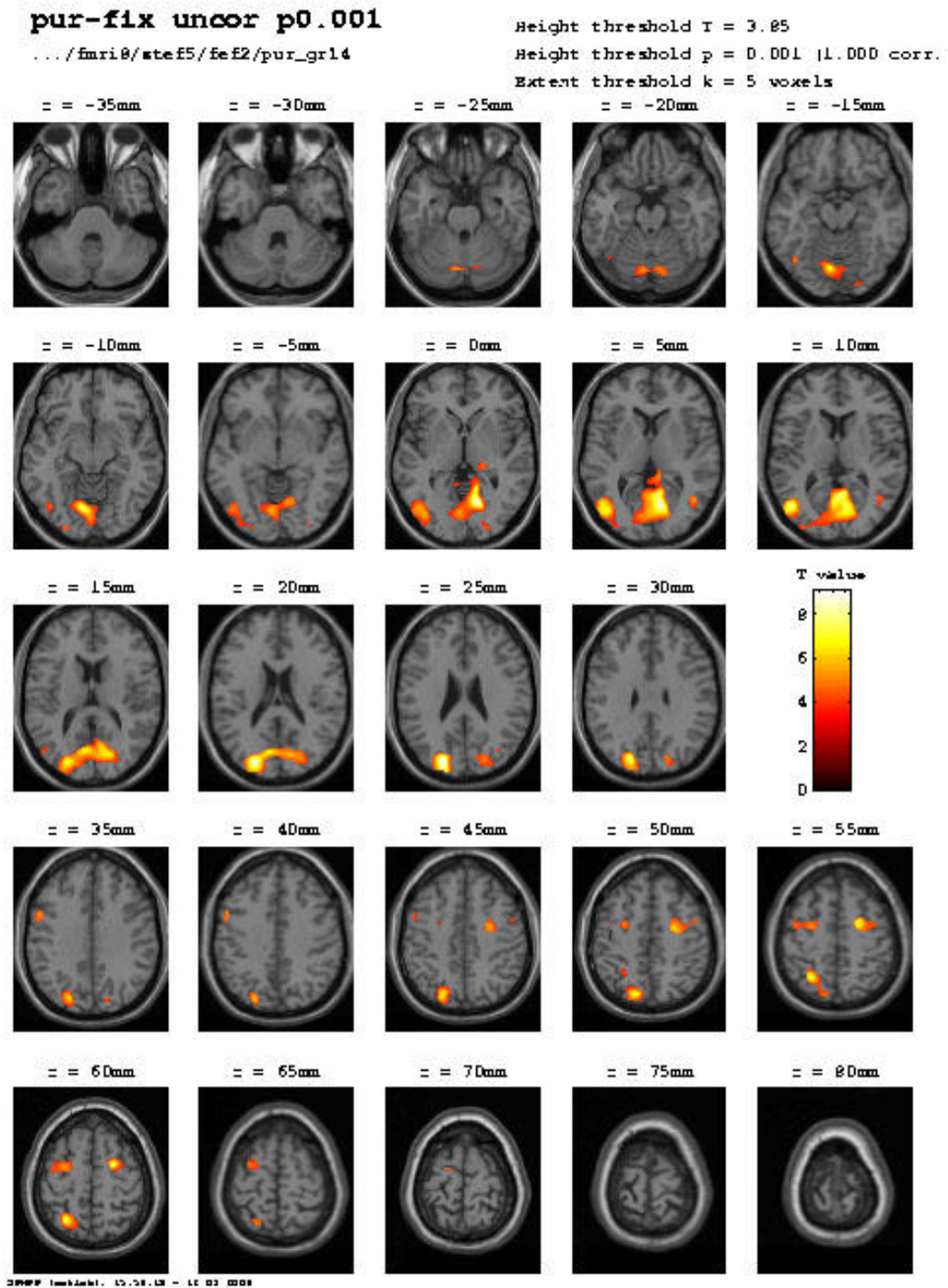


Abbildung 13: Aktivierung bei Smooth Pursuit, Schwellenwert unkorrigiert $p < 0.001$.

4.1.3 Ergebnisse OKN

Betrachtet man die Aktivierungen unter OKN ergibt sich eine deutliche Asymmetrie mit Dominanz der rechtshemisphärischen Aktivierung. Hier projiziert sich der umschriebene Cluster mit 358 aktivierten Voxeln (lokales Maximum bei 30/-4/52; $Z=4,96$) auf die Schnittstelle des Gyrus frontalis superior und des Gyrus präzentralis. Es sind der Gyrus frontalis medius, sowie kleinere Anteile der angrenzenden Gyri (Gyrus präzentralis, Gyrus frontalis superior) mitaktiviert. Das Signifikanzniveau liegt mit einem korrigierten Z-Wert von 4,96 bei $p<0.05$ deutlich über dem der Gegenseite.

Linkshemisphärisch findet sich kleiner Cluster mit 11 aktivierten Voxeln im Gyrus frontalis superior (Z-Wert von 3,39 bei $p<0.001$, unkorrigiert), der ebenfalls auf den Gyrus frontalis medius und gering auf den Gyrus frontalis superior und Gyrus präzentralis übergreift (lokales Maximum bei -26/-4/62; $Z=3,39$). Reduziert man den Schwellenwert jedoch auf ein Signifikanzniveau von $p<0,01$ ergeben sich wiederum zwei benachbarte Aktivierungen in beiden Hemisphären für die Region des FEF, von denen eine medio-cranial gelegen ist und dem bereits bei $p<0.001$ aktivierten Cluster entspricht, sowie eine weitere caudo-lateral. Diese dehnt sich entlang des Sulcus Präzentralis nach caudal zum Sulcus frontalis inferior aus.

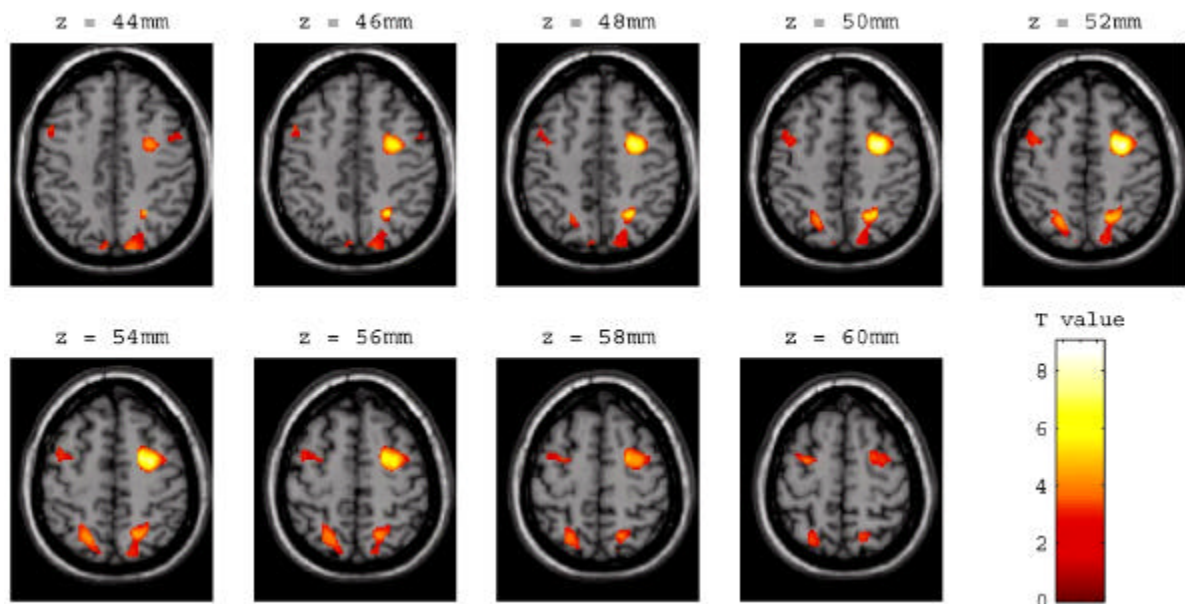


Abbildung 14: FEF Aktivierungen für OKN, Schwellenwert unkorrigiert $p<0.01$.

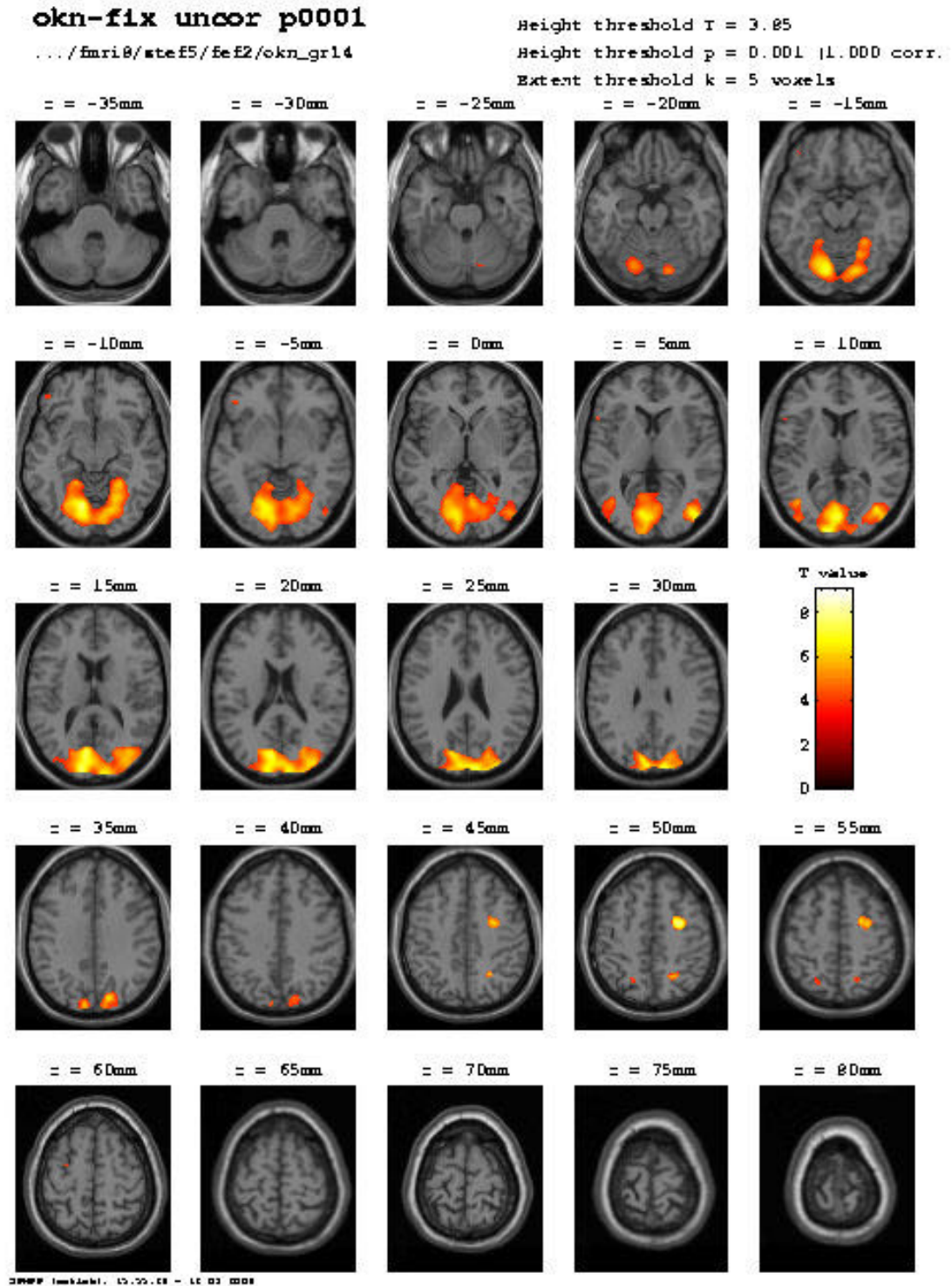


Abbildung 15: Aktivierung bei OKN, Schwellenwert unkorrigiert $p < 0.001$.

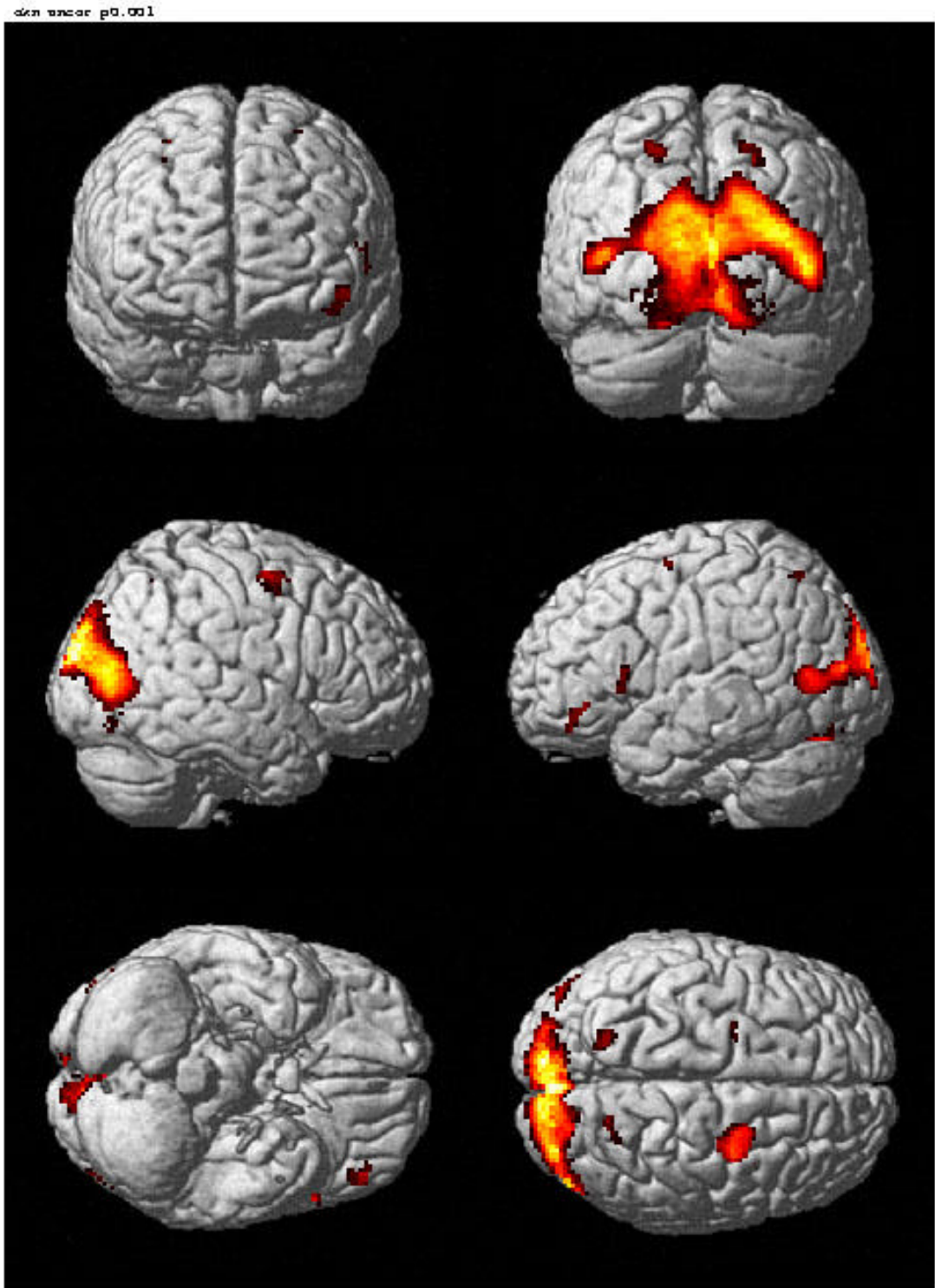


Abbildung 16: Aktivierung bei OKN, Schwellenwert unkorrigiert $p < 0.001$.

Somit konnten für alle drei Paradigmen zwei getrennte Anteile des FEF in beiden Hemisphären gefunden werden.

Die höchsten Signifikanzen aller drei Paradigmen mit korrigierten Z-Werten bei $p < 0.05$ ergaben sich bei Sakkaden für ein lokales Maximum rechts (MNI -52/2/44; $Z=5,06$), bei Smooth Pursuit für ein linksseitiges lokales Maximum (MNI 22/0/58; $Z=4,96$) und bei OKN ebenfalls linksseitig (MNI 30/-4/52; $Z=4,96$).

4.2 SEF

4.2.1 Ergebnisse Sakkaden

Im Bereich der SMA (BA 6), die das SEF enthält (Grosbras, Lobel et al. 1999) sind nur im Sakkadenparadigma signifikante Aktivierungen zu erkennen. Ein 30 Voxel umfassender Cluster mit den MNI Koordinaten 2/0/64 und einem Z-Wert von 3,26 (unkorrigiert $p < 0.001$) liegt rechtsseitig im Gyrus frontalis superior. Linksseitig findet sich ein kleiner Cluster mit 9 unkorrigiert signifikant aktivierten Voxeln (lokales Maximum bei -14/-6/72; Z-Wert 3,49).

Sakkaden						
Links	BA	Z	MNI x	y	z	Cluster
G präzentralis/G. frontalis superior	6	3,48	-14	-6	72	9
Rechts	BA	Z	MNI x	y	z	Cluster
G. front. Superior	6	3,26	2	0	64	30

Tabelle 6: Lokale Maxima des SEF bei Sakkaden, Schwellenwert unkorrigiert $p < 0.001$.

4.3 PEF

Das posteriore Augenzentrum wird parietal im Bereich des Sulcus intraparietalis lokalisiert (Andersen, Brotchie et al. 1992; Muri, Iba-Zizen et al. 1996; Petit and Haxby 1999). Alle drei Paradigmen zeigten in dieser Region signifikante Aktivierungen, die jedoch unterschiedlich in genauer Lokalisation und Ausdehnung sind.

Die Koordinaten sind in folgender Tabelle zusammengefasst:

PEF						
Sakkaden						
Links	BA	Z	MNI x	y	z	Cluster
S. intraparietalis	7	4,49	-26	-58	60	205
Smooth Pursuit						
Links	BA	Z	MNI x	y	z	Cluster
lat. S. intraparietalis	7	4,84	-26	-58	58	6877
med. S. intraparietalis	19	4,33	-22	-78	46	
med. S. intraparietalis/ S. intraoccipitalis	19	4,2	-22	-80	40	
Rechts	BA	Z	MNI x	y	z	Cluster
Cuneus	19	3,84	16	-80	34	6877
OKN						
Links	BA	Z	MNI x	y	z	Cluster
med. S. intraparietalis	7	3,51	-20	-62	52	53
Rechts	BA	Z	MNI x	y	z	Cluster
lat. S. intraparietalis	7	4,19	24	-58	48	101

Tabelle 7: Lokale Maxima des PEF, Schwellenwert unkorrigiert $p < 0.001$.

4.3.1 Ergebnisse Sakkaden

Bei der Durchführung von Sakkaden wird ein 205 Voxel umfassender Cluster im linken Lobulus parietalis superior (BA 7) aktiviert (lokales Maximum bei MNI $-26/-58/69$; Z-Wert 4,49 unkorrigiert $p < 0.001$), der nach caudal in den Sulcus intraparietalis rechts hinab reicht. Wird auch hier der Schwellenwert auf $p < 0.01$ bzw. $p > 0.05$ abgesenkt dehnt sich der Cluster weiter nach caudal und anterior in den Sulcus intraparietalis aus und zeigt einen weiteren aktivierten Anteil.

Linksseitig ist bei $p < 0.001$ keine überschwellige Aktivierung zu finden, nach Absenkung der Schwelle zeigen sich jedoch analog zur Gegenseite zwei Anteile des PEF.

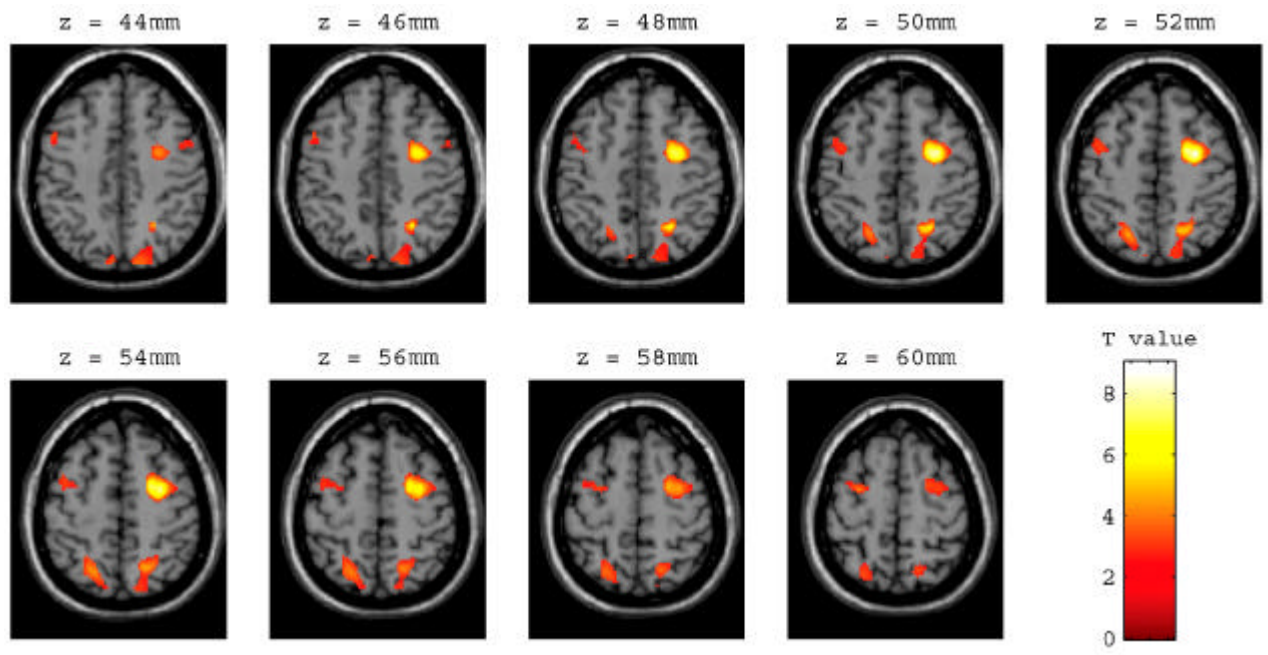


Abbildung 17: PEF Aktivierung bei Sakkaden, Schwellenwert unkorrigiert $p > 0.05$.

4.3.2 Ergebnisse Smooth Pursuit

Ebenfalls im Lobulus parietalis superior links (BA 7) zeigt sich die Aktivierung des PEF bei der Durchführung von Smooth Pursuit (lokales Maximum bei MNI $-26/-58/58$; Z-Wert 4,84 unkorrigiert $p < 0.001$). Der Cluster ist jedoch deutlich größer und reicht nach caudal tief in den Sulcus intraparietalis, wo er mit der Aktivierung der temporalen und occipitalen Areale verschmilzt.

Linksseitig reicht die Spitze dieses großen Clusters bis in den Präcuneus mit einem lokalen Maximum (MNI $16/-80/34$; Z-Wert 3,84 unkorrigiert $p < 0.001$).

Ein ebenfalls links im Lobulus parietalis superior an der Grenze zum Lobulus paracentralis gelegener Cluster (MNI $14/-50/54$; Z-Wert 3,2 unkorrigiert $p < 0.001$) umfasst nur 3 Voxel und passiert somit nicht die Eingangskriterien ($\text{Cluster} > 5 \text{ Voxel}$).

Bei einem Schwellenwert von $p < 0.01$ werden auch hier zwei Anteile des PEF sichtbar, von denen der eine anterior-lateral, der andere dorso-medial gelegen ist.

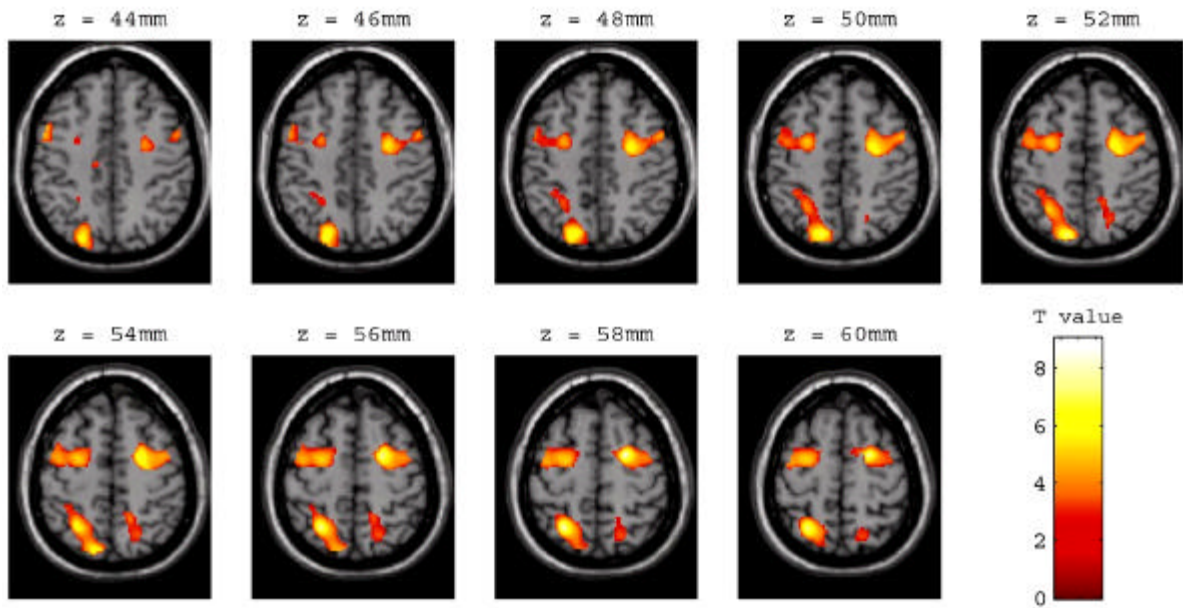


Abbildung 18: PEF Aktivierung bei Smooth Pursuit, Schwellenwert unkorrigiert $p < 0.01$.

4.3.3 Ergebnisse OKN

Die offensichtlichste Unterteilung des PEF kann während des OKN festgestellt werden. Bei Stimulation des OKN der Probanden zeigen sich in der Gruppenstudie weitgehend symmetrische Aktivierungen parietal im Lobulus parietalis superior (BA 7), die einen jeweils ventrolateralen und dorsomedialen Anteil aufweisen, rechts etwas größer mit 101 Voxeln und zwei lokalen Maxima (MNI 24/-58/48; Z-Wert 4,14 und MNI 18/-60/52; Z-Wert 3,84, beide unkorrigiert $p < 0.001$). Links umfasst der Cluster nur 53 Voxel mit einem lokalen Maximum bei MNI -20/-62/52 (Z-Wert 3,51; unkorrigiert $p < 0.001$)

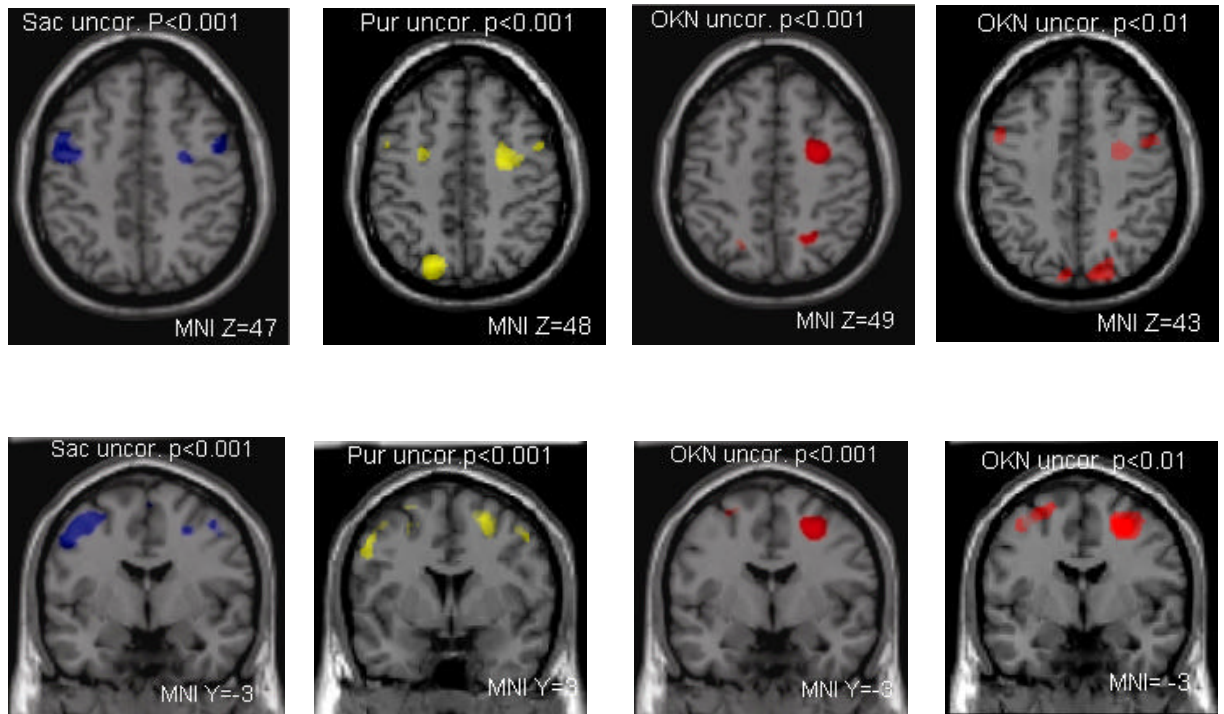


Abbildung 19: Unterteilung der FEF Aktivierung
 bei einem Schwellenwert von $p < 0.001$ (unkorrigiert) für Sakkaden (blau), Smooth Pursuit (gelb) und OKN (rot – bei diesem Schwellenwert keine Unterteilung) sowie bei $p < 0.01$ (unkorrigiert) für OKN (rot- hier mit Unterteilung).

4.4 Temporale Aktivierungen

Die temporo-occipitale Region zeigt Aktivierungen im Bereich von MT/V5 in allen drei Paradigmen. Die MNI-Koordinaten der lokalen Maxima sind in Tabelle 8 angegeben.

Sakkaden						
Links	BA	Z	MNI x	y	z	Cluster
G. occipitalis medius	37	4,15	-46	-68	10	296
Rechts	BA	Z	MNI x	y	z	Cluster
G. occipitalis medius	37	3,81	48	-60	8	51
G. occipitalis medius	37	3,28	54	68	4	201
Smooth Pursuit						
Links	BA	Z	MNI x	y	z	Cluster
G. occipitalis medius	37	4,77	-46	-68	10	6877
Rechts	BA	Z	MNI x	y	z	Cluster
G. occipitalis medius	37	3,91	46	-62	6	105
OKN						
Links	BA	Z	MNI x	y	z	Cluster
G. occipitalis medius	37	3,98	-42	-66	10	10792
Middle occipital Gyrus	19	3,68	-40	-82	12	
Rechts	BA	Z	MNI x	y	z	Cluster
G. occipitalis medius	19	4,46	44	-78	6	10792
G. occipitalis medius	19	4,37	40	-74	8	

Tabelle 8: Lokale Maxima in MT/V5, Schwellenwert unkorrigiert p0.001.

4.4.1.1 Ergebnisse Sakkaden

Bei Durchführung der **Sakkaden** zeigen sich für die Region MT/V5 beidseits Aktivierungen im Gyrus temporalis medius und Sulcus angularis (BA 39). Rechtsseitig finden sich zwei lokale Maxima in einem Cluster von 51 Voxeln, linkshemisphärisch ebenfalls im Gyrus temporalis medius und Gyrus occipitalis medius (BA 37/19) bei einem Schwellenwert von $p < 0.001$. Senkt man das Signifikanzniveau auf $p < 0.01$ oder $p < 0.05$ streckt sich die Aktivierung und lässt einen anterioren und einen dorsalen Anteil erkennen, analog zu den unterteilten Aktivierungen im Bereich des FEF und PEF.

Des weiteren ist rechts im Bereich des Gyrus supramarginalis (BA 40) und übergreifend auf den Gyrus temporalis superior (BA42/22) signifikant aktiviert.

Sakkaden						
Rechts	BA	Z	MNI x	y	z	Cluster
G. supramarginalis	48	4,72	60	-36	24	205

Tabelle 9: Weiteres lokales Maximum temporal bei Sakkaden, Schwellenwert unkorrigiert $p < 0.001$.

4.4.1.2 Ergebnisse Smooth Pursuit

Eine ähnliche Konfiguration ist während Smooth Pursuit zu beobachten. Hier ist rechtsseitig ein Cluster von 105 Voxeln im Gyrus temporalis medius signifikant (BA 37/39), die größere linksseitige Aktivierung mit einem lokalen Maximum im Gyrus temporalis medius konfluiert mit den occipitalen Aktivierungen des primär visuellen Cortex.

4.4.1.3 Ergebnisse OKN

Während des OKN ist die Unterteilung der Aktivierung in einzelne Anteile hingegen wieder offensichtlicher. Linkshemisphärisch ist ein länglicher Cluster aktiviert, der sich bei einer Erhöhung des Schwellenwertes auf $p < 0.0005$ in einen anterioren und einen posterioren Teil trennen lässt.

Die graphische Darstellung der Ergebnisse findet sich in den Abbildungen 26 und 29.

4.5 Weitere Aktivierungen

4.5.1 Frontal

Bei Stimulation des OKN zeigt sich rechts frontal in der Pars opercularis des Gyrus frontalis inferior (BA 45) eine signifikante Aktivierung mit einer Ausdehnung von 28 Voxeln und zwei lokalen Maxima. In der Pars orbitalis findet sich ein Cluster mit 50 Voxeln und 3 lokalen Maxima. Die Koordinaten sind Tabelle 10 zu entnehmen.

OKN frontal						
links	BA	Z	MNI x	y	z	Cluster
G. front. inf.; Pars orbitalis	BA	3,54	-56	20	4	28
	48	3,32	-52	18	12	
G. front. inf.; Pars orbitalis	48	3,48	-44	36	-4	50
	48	3,38	-46	40	-8	
	47	3,35	-40	42	-16	

Tabelle 10: frontale Aktivierungen bei OKN, Schwellenwert unkorrigiert $p < 0.001$.

4.5.2 Occipital

Occipital sind in allen Paradigmen Aktivierungen des visuellen Cortex zu finden. Die Cluster umfassen den Sulcus calcarinus, den Cuneus, die Gyri lingualis und fusiforme, sowie die Gyri. occipitales medius und inferior.

4.5.3 Stammganglien

Das Smooth Pursuit Paradigma führte zu einer signifikanten Aktivierung im rechten dorsolateralen Thalamus mit einem lokalen Maximum (MNI 20/-28/0; Z-Wert 3,69).

4.5.4 Cingulum

Ebenfalls bei der Durchführung von Smooth Pursuit zeigt sich ein lokales Maximum im G. Cinguli links (MNI -12/-20/40; Z-Wert 3,31). Der Cluster umfasst allerdings nur 4 Voxel und erfüllt somit das Eingangskriterium (Cluster > 5 Voxel) nicht.

4.6 Subtraktionen

4.6.1 Sakkaden - Smooth Pursuit

Die Subtraktion **Sakkaden - Smooth Pursuit** zeigt Aktivierungen der Basalganglien rechts mit Beteiligung des Putamens, Pallidums und des rechten Thalamus. Die MNI Koordinaten der lokalen Maxima betragen 14/-2/4 und 26/-2/-4. Diese Cluster können auf eine stärkere

Aktivierung während des Sakkaden Paradigmas in den Hauptkontrasten zurückgeführt werden. Im frontalen Kortex ergeben sich bilateral, rechts mehr als links, Aktivierungen im Gyrus frontalis medius und geringer auch superior (MNI -30/54/28 und 28/60/24) die einer Deaktivierung unter Smooth Pursuit entsprechen, genauso wie rechts parietale Aktivierungen im Lobulus parietalis superior, Gyrus angularis und Gyrus supramarginalis (MNI 50/-46/44). Die Augenfelder betreffend zeigen sich Aktivierungen links präzentral in Anteilen des FEF (MNI -48/-2/52), ebenfalls links ventrale Anteile des PEF (MNI -50/-48/44) und die im Sakkaden Paradigma vorhandene Aktivierung im Bereich des SEF (MNI 6/-6/72). Diese sind, wie auch eine Aktivierung des Cingulums und des anschliessenden Gyrus frontalis superior im Bereich der Mantelkante (MNI 0/30/46) durch verstärkte Aktivierung unter den Sakkaden zu erklären. Zusätzlich finden sich kleinere Anteile des primär visuellen Kortex im Sulcus calcarinus (MNI 16/-78/12 und -14/-74/6) und ein kleiner Cluster im Bereich der ventralen Insel, mit Anteilen des frontalen Operculums (MNI 34/22/-4).

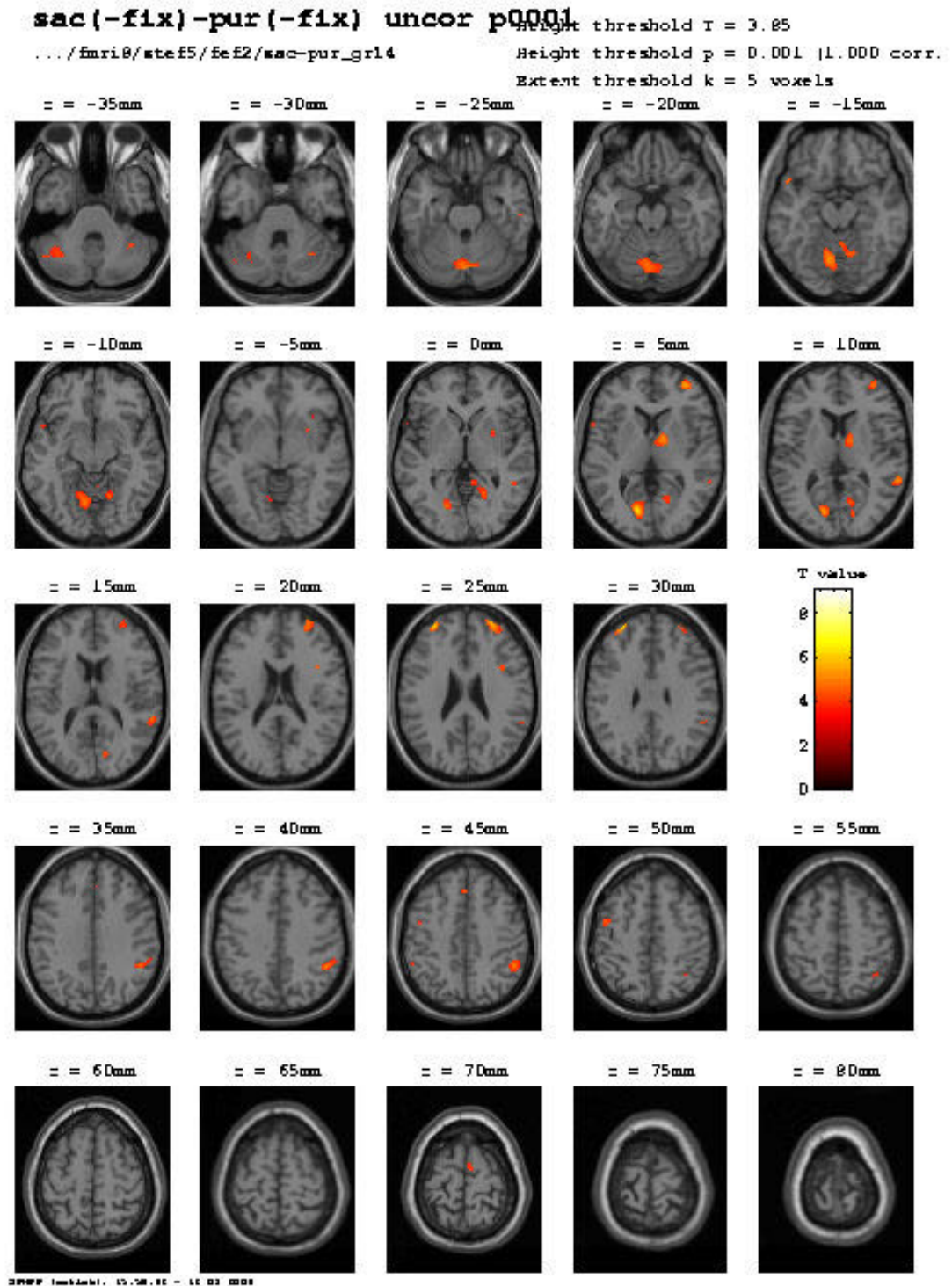


Abbildung 20: Aktivierungen bei Subtraktion Sakkaden - Smooth Pursuit;
 Schwellenwert unkorrigiert $p < 0.001$.

4.6.2 Smooth Pursuit - Sakkaden

Die Subtraktion **Smooth Pursuit - Sakkaden** ergibt Aktivierungen im linken dorsalen Inselcortex (MNI -38/-4/8), sowie im rechten parietalen retro-insulären Cortex (MNI 44/-26/20), die während des Smooth Pursuit nicht aktiviert sind, sondern auf Deaktivierungen während des Sakkadenparadigmas zurückgeführt werden können. Beidseits occipitotemporale Aktivierungen im Gyrus occipitalis superior, medius und inferior (MNI -48/-72/8 und 50/62/-4), links temporal (MNI -58/-24/-14 und -46/14/-38), sowie im Cuneus und Gyrus lingualis (MNI 28/-94/8), rechts bis zum Gyrus angularis (MNI 44/-70/26), linksseitig nach parietal bis in den Lobulus parietalis inferior und superior (MNI -26/-90/20;), sowie in den Präcuneus (MNI -16/-62/58) reichend, repräsentieren stärkere Aktivierungen durch Smooth Pursuit in den Hauptkontrasten. Zusätzlich finden sich Cluster rechts postzentral und im Gyrus supramarginalis (MNI 34/-26/38; 46/-20/40; 60/-14/36) ebenfalls durch Deaktivierungen während der Durchführung von Sakkaden. Weitere Aktivierungen beidseits occipital ergeben sich aus den nicht kongruenten Aktivierungen der Hauptkontraste (MNI 28/-94/8; -26/-90/20).

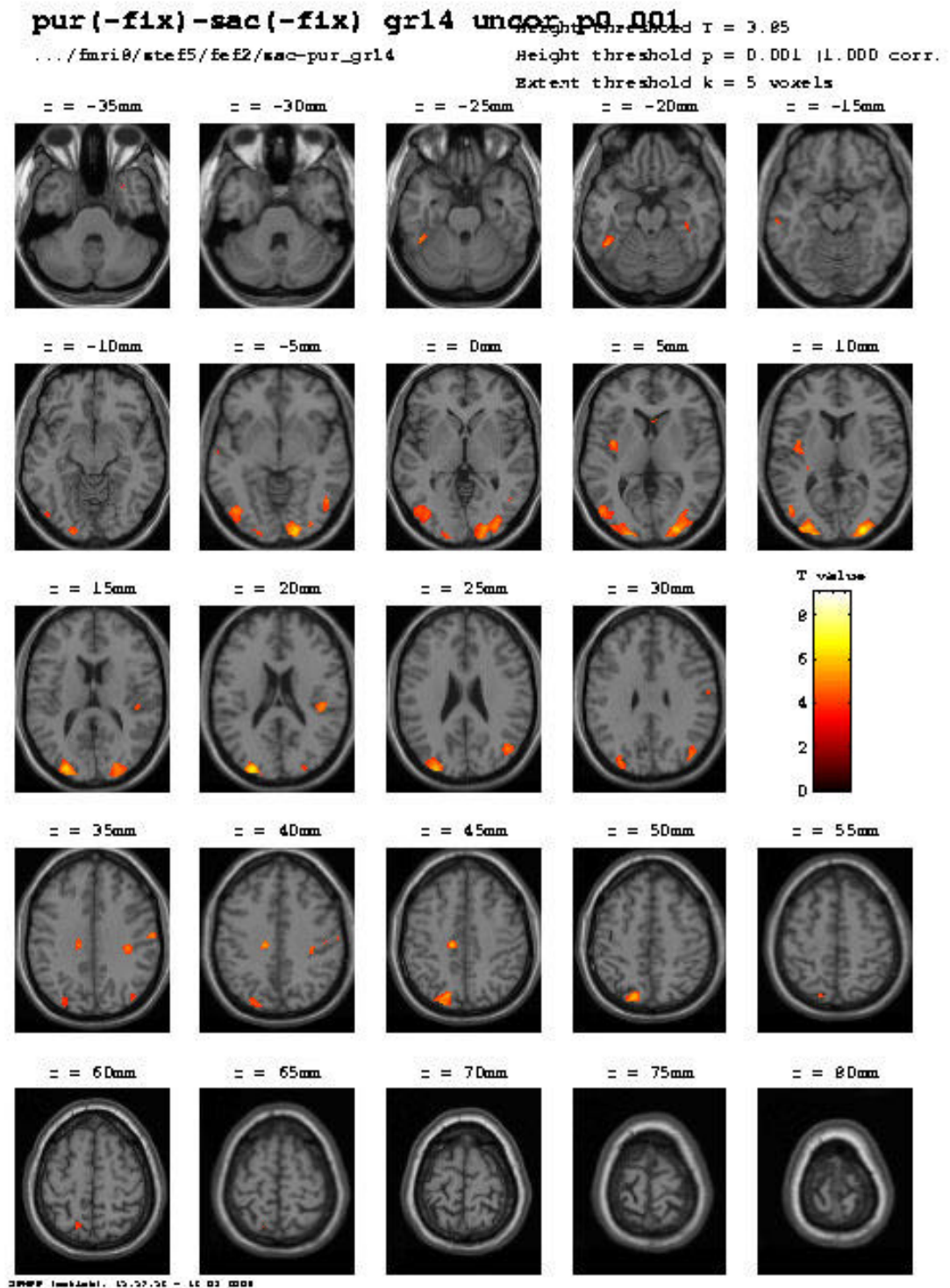


Abbildung 21: Aktivierungen bei Subtraktion Smooth Pursuit-Sakkaden;
 Schwellenwert unkorrigiert $p < 0.001$.

4.6.3 OKN - Smooth Pursuit

Bei der üblichen Schwelle von $p < 0.001$ zeigen sich in der Subtraktion von **OKN – Smooth Pursuit** beidseits occipitale Aktivierungen des visuellen Cortex (MNI 34/-46/-10; 24/-72/20) und rechtsseitige Aktivierungen in der Region von MT/V5, da diese Region aufgrund der Schlagfeldverlagerung nach rechts entsprechend des OKN Paradigmas im Vergleich zu Smooth Pursuit vermehrte Aktivität zeigt. Frontobasale Cluster im Gyrus frontalis inferior und medius (MNI -40/44/8; 40/50/26; 44/52/2; 58/30/12) beruhen auf Deaktivierungen dieser Regionen während Smooth pursuit. Gleiches gilt wahrscheinlich für die Aktivierung im linken ventralen Inselcortex, die sich bis auf die Pars opercularis des Gyrus frontalis inferior erstreckt (MNI -34/24/-12). Für diese sind vermutlich unterschwellige Deaktivierungen der Region während Smooth Pursuit verantwortlich, wie sie kontralateral bei $p < 0.001$ zu erkennen sind. Außerdem ist ein kleiner Cluster im Bereich der Supplementary Motor Area (SMA) nachweisbar (MNI 2/-26/58). Im Bereich des FEF und des PEF findet sich in der Subtraktion keine verbleibende Aktivierung, nicht einmal bei Absenken des Schwellenwertes auf $p < 0.01$.

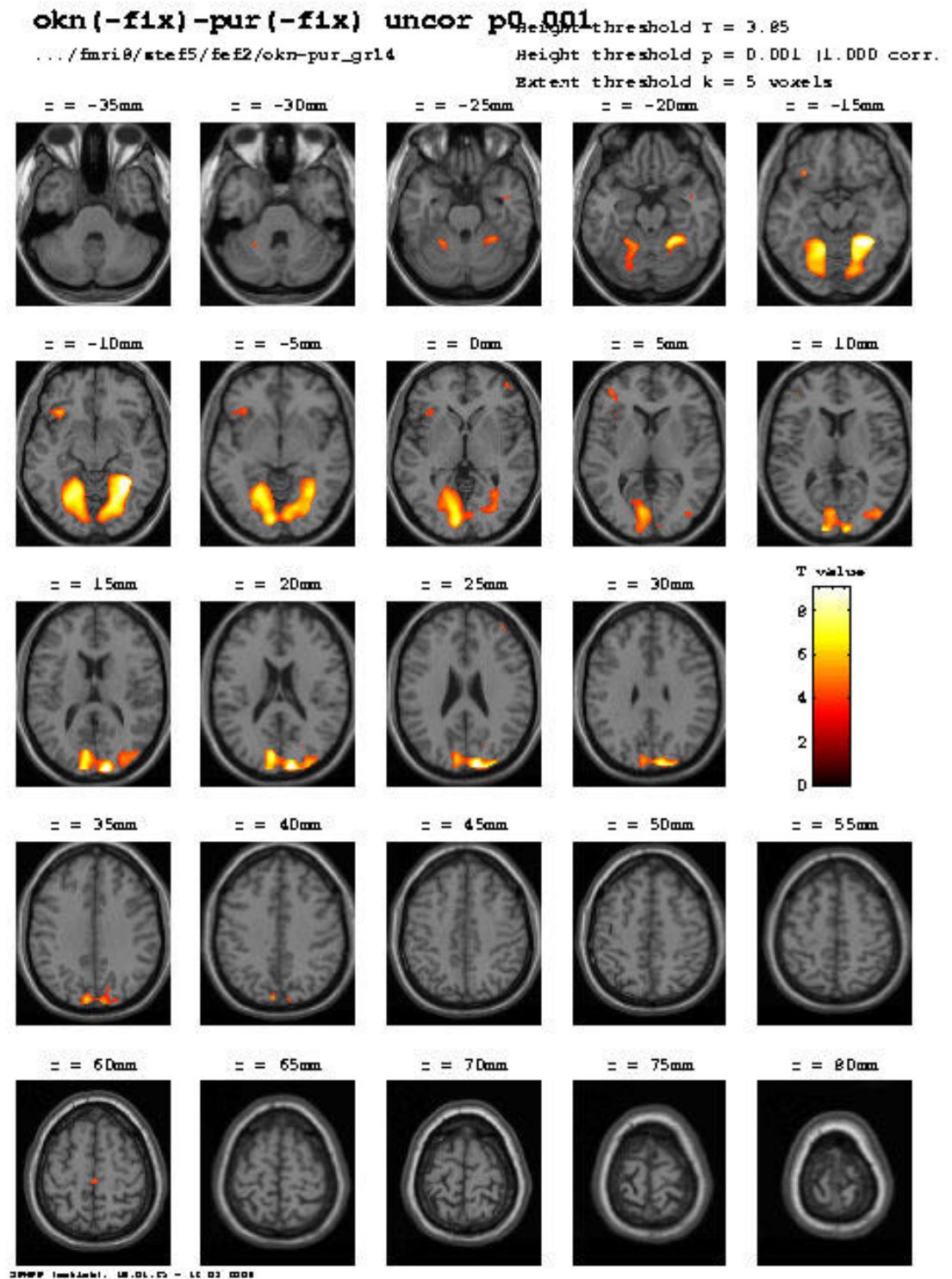


Abbildung 22: Aktivierungen bei Subtraktion OKN-Smooth Pursuit; Schwellenwert unkorrigiert $p < 0.001$.

4.6.4 OKN - Sakkaden

Ähnliches gilt für die Ergebnisse der Subtraktion **OKN - Sakkaden**. Die stärkere occipitale Aktivierung durch OKN bleibt sichtbar (MNI 24/-48/-16; -34/-46/-12). Diese erstreckt sich bis nach temporo-occipital links (MNI -52/-50/14; -38/-40/-20; -26/-2/-38). Rechtsseitig verursacht die durch Schlagfeldverlagerung im OKN Paradigma nach rechts verstärkte rechtsseitige Aktivierung in der Region von MT/V5 in der Subtraktion eine Aktivierungen dieser Region. Zusätzlich bleibt ein Teil des rechten PEF im Sulcus parietalis superior erkennbar. Kleine zusätzliche Cluster mit je nur 6, bzw. 9 aktivierten Voxeln finden sich rechts postzentral (MNI 62/-14/34) und links parazentral im Bereich der SMA (MNI -2/-28/62).

Es findet sich keine residuelle Aktivierung im Bereich des FEF.

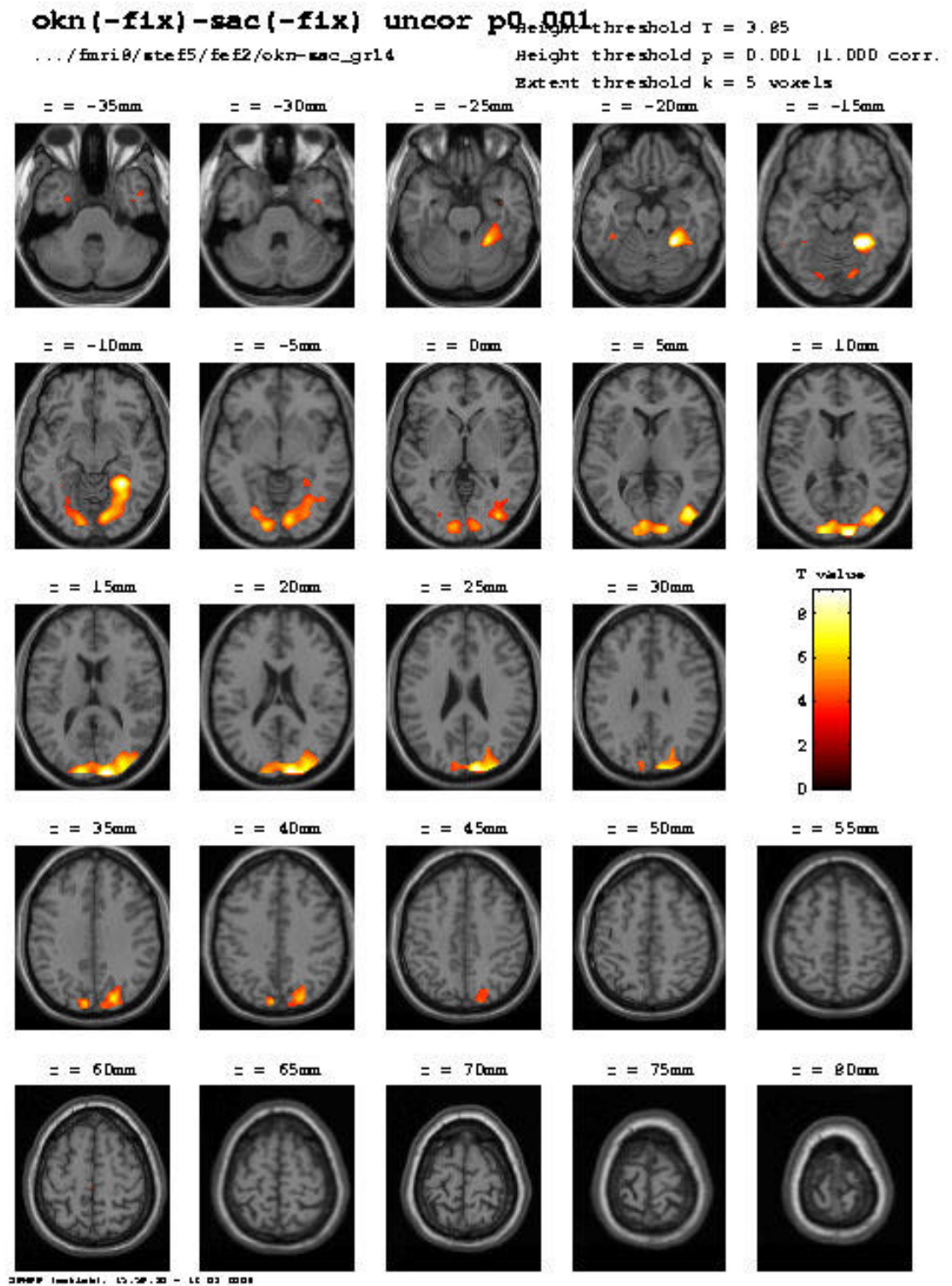


Abbildung 23: Aktivierungen bei Subtraktion OKN-Sakkaden; Schwellenwert unkorrigiert $p < 0.001$.

4.6.5 Smooth Pursuit – OKN

Berechnet man **Smooth Pursuit - OKN**, bleibt bilateral ein minimaler Rest des FEF bestehen (MNI 44/-6/56; -40/-8/60; -30/-8/64), genauso, wie im Lobulus parietalis superior Reste des PEFs erkennbar sind (MNI -26/-54/60). In diesen Regionen zeigt Smooth Pursuit eine stärkere Aktivierung. Ein lediglich 5 Voxel umfassender Cluster findet sich ebenfalls parietal kontralateral (MNI 16/-50/58). Links temporale Aktivierungen im Bereich von MT/V5 (MNI 44/-68/24; -52/-66/8) sind wegen der stärkeren Aktivierung im Pursuit-Paradigma, bei der hier ja asymmetrisch nach rechts verschobenen OKN-Aktivierung erkennbar. Im Bereich des linken temporalen Operculums scheint jedoch eine Deaktivierung unter Smooth Pursuit für den Cluster ursächlich (MNI -46/-34/20). Im occipitalen Cortex finden sich beidseits mehrere Cluster in den verschiedenen Arealen des visuellen Systems (MNI 32/-92/-6; -20/-98/-6; 12/-68/14), die nach der Subtraktion übrig bleiben. Aufgrund der Aktivierung unter Smooth Pursuit ergibt sich ein Cluster im linken Cingulum (MNI -6/-62/28). Zusätzlich finden sich links parietal (MNI 44/-62/28) und im Bereich des Gyrus frontalis medius kleine Aktivierungen (MNI 50/0/48).

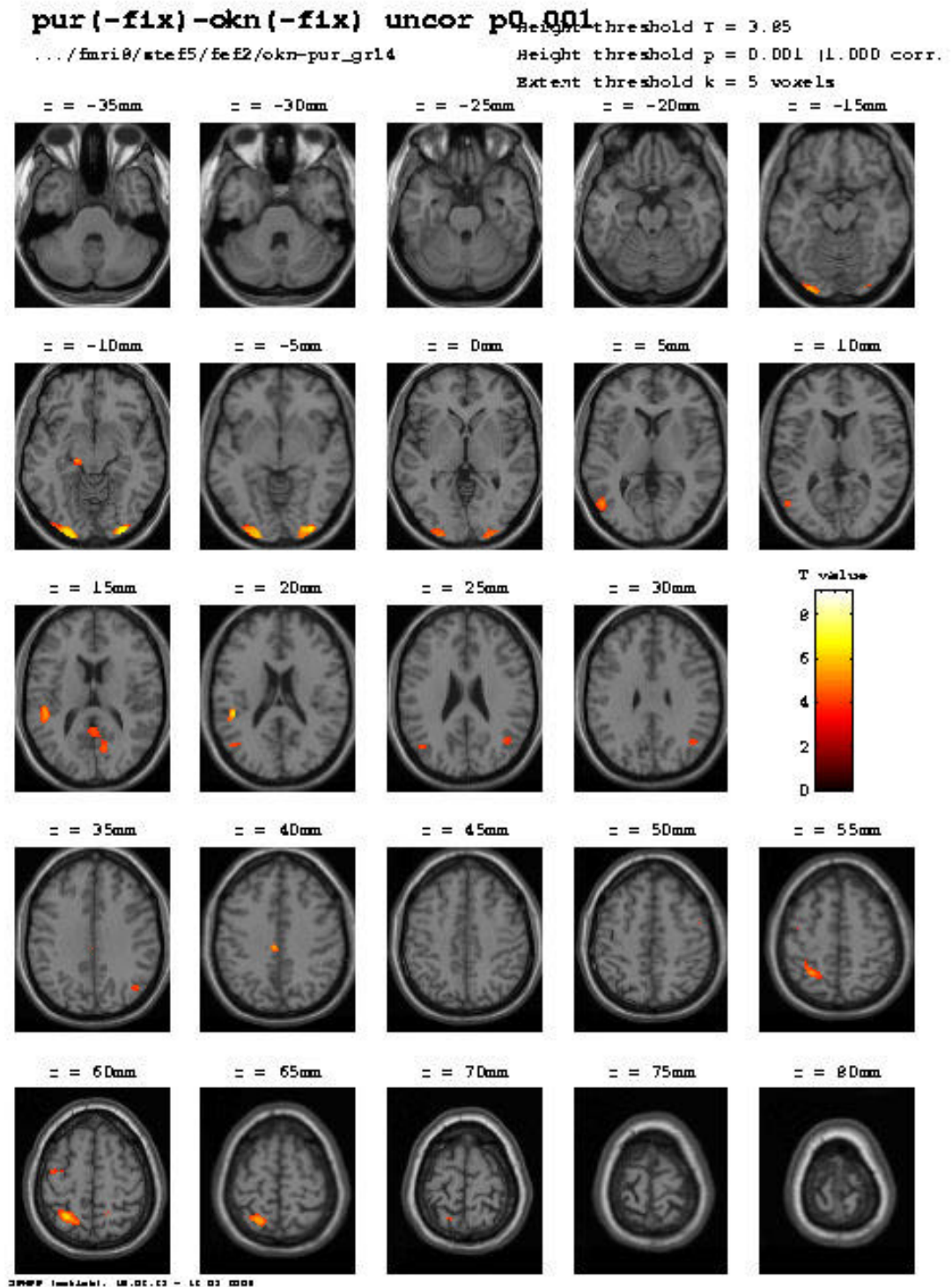


Abbildung 24: Aktivierungen bei Subtraktion Smooth Pursuit-OKN;
 Schwellenwert unkorrigiert $p < 0.001$.

4.6.6 Sakkaden - OKN

Die Subtraktion **Sakkaden - OKN** läßt einen größeren Anteil des rechten frontalen Augenfeldes auf dem G. präzentralis, dem G. frontalis medius und im Sulcus frontalis superior gelegene Anteile zurück (MNI -50/0/46). Des weiteren bleibt ein Rest des rechten PEFs im Lobulus parietalis superior bestehen (MNI -30/-52/58), wie auch die Cluster im Bereich des FEF aufgrund geringerer Aktivierung während der Durchführung des OKN finden sich Aktivierungen im Bereich der SMA (MNI 67-8/72), ein rechtsseitiger Cluster im Globus pallidus (MNI 16/2/8) und eine nur 8 Voxel umfassende Aktivierung im linken Thalamus (MNI -12/-12/4), die aus größeren Aktivierungen während des Sakkaden-Paradigmas resultieren. Im Gegensatz dazu ergibt sich die links temporoparietale Aktivierung (MNI 56/-48/32) wohl aus Deaktivierungen während OKN. Dagegen entsteht der Cluster im rechten temporalen Operculum mit Beteiligung des Gyrus temporalis superior und des Gyrus supramarginalis durch Aktivierung unter Sakkaden (MNI 66/-38/14). Zusätzlich finden sich wiederum bilaterale occipitale Aktivierungen occipitopolar (MNI 26/-102/-4 und -26/-100/-10), sowie ein Cluster im rechten Sulcus calcarinus (MNI 12/-68/16).

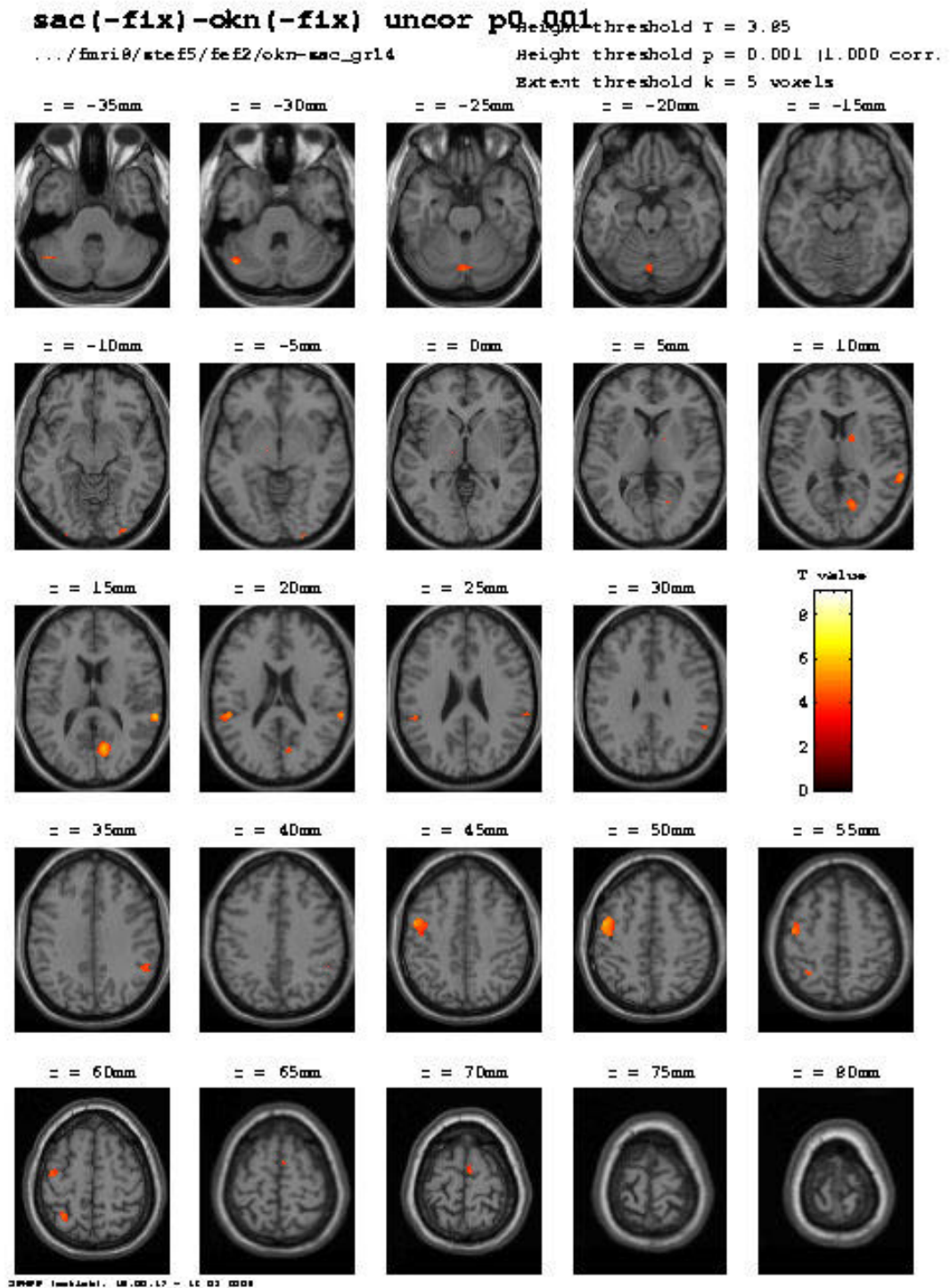


Abbildung 25: Aktivierungen bei Subtraktion Sakkaden – OKN; Schwellenwert unkorrigiert $p < 0.001$.

5 Diskussion

5.1 Rationale

In dieser Arbeit wurden sowohl die funktionellen Aspekte als auch die Lokalisation der Aktivierungen der kortikalen Netzwerke für Okulomotorik beim Menschen anhand der drei verschiedenen Paradigmen Sakkaden, Smooth Pursuit und OKN erstmalig gemeinsam mittels funktioneller Bildgebung untersucht.

Zielsetzung war es zum einen, zu zeigen, ob OKN, der sich aus einer langsamen Augenfolgebewegung, die dem Smooth Pursuit vergleichbar ist sowie alternierend aus einer schnellen Rückstellsakkade zusammensetzt, durch ein eigenes kortikales Netzwerk gesteuert wird, das parallel zu dem des Smooth Pursuit und dem der Sakkaden angelegt ist, oder durch die beiden Systeme von Smooth Pursuit und Sakkaden, die ja jeweils einzelne Komponenten der bei OKN ausgeführten Augenbewegungen darstellen, mitgesteuert wird.

Zum anderen wurde untersucht, ob für die Aktivierungsmuster der drei Paradigmen im Bereich des FEF, des PEF und MT/V5 eine ähnliche Unterteilung in subspezialisierte Regionen existiert, die nicht nur wie zwischen den einzelnen Paradigmen vorbeschrieben besteht, sondern auch innerhalb eines Paradigmas auftritt, wie dies für Sakkaden im Bereich des FEF gezeigt werden konnte.

5.2 Generelles Aktivierungsmuster

Alle drei Paradigmen aktivierten die Regionen, die bekanntermaßen am corticalen Netzwerk zur Ausführung von Augenbewegungen beteiligt sind: das FEF, PEF, sowie das bewegungssensitive Areal MT/V5. Das supplementäre Augenfeld wurde in dieser Studie nur während der Durchführung von Sakkaden aktiviert.

Das Aktivierungsmuster unter der Durchführung von Sakkaden mit einer bilateralen Aktivierung des FEF, SEF, MT/V5, des linken PEF, sowie Cuneus und des occipitalen visuellen Cortex stimmt mit den in der Literatur berichteten Aktivierungen unter der Ausführung visuell geführter Sakkaden überein (Pierrot-Deseilligny, Rivaud et al. 1995; Muri, Iba-Zizen et al. 1996; Petit, Clark et al. 1997; Luna, Thulborn et al. 1998; Petit and Haxby 1999; Gitelman, Parrish et al. 2002). Auch die durch Smooth Pursuit aktivierten Regionen korrespondieren mit den bisher in der Literatur berichteten Aktivierungen des

corticalen Kontrollsystems für Smooth Pursuit, das im Wesentlichen die gleichen Komponenten umfasst, wie das für die Ausführung von Sakkaden (Petit and Haxby 1999; O'Driscoll, Wolff et al. 2000). Obwohl die Maxima der Aktivierungen in dieser Studie in gering unterschiedlichen Subregionen der einzelnen Augenfelder lagen, zeigten die Cluster auch größere räumliche Überlappungen (Vgl. Abb. 28 und 29). Die Subtraktionsanalyse stützt die Annahme, dass die drei Paradigmen nicht wirklich identische Cortexareale aktivieren, da z.B. das FEF in den Kontrasten OKN - Smooth Pursuit, Smooth Pursuit - Sakkaden und OKN - Sakkaden keine residuelle Aktivierung mehr zeigte. Die Kontraste Smooth Pursuit - OKN und Sakkaden - Smooth Pursuit ergaben kleine bilaterale Aktivierungen, während sich bei Sakkaden - OKN ein größerer singulärer Cluster linksseitig fand.

Für das PEF konnte linksseitig ein für alle drei Paradigmen überlappendes Areal gezeigt werden. Die Subtraktionen Smooth Pursuit - OKN und Sakkaden - OKN zeigten Aktivierungsreste im linken Sulcus intraparietalis.

Betrachtet man die Region MT/V5, gab es ebenfalls gewisse Überlappungen (Vgl. Abb. 28 und 32), während in den Subtraktionen OKN - Smooth Pursuit und OKN - Sakkaden deutlich die rechtshemisphärischen Aktivierungen durch OKN zur Darstellung kamen. Diese Beobachtung entsteht wahrscheinlich durch die Schlagfeldverlagerung bei der Durchführung des OKN nach rechts im hier verwendeten Paradigma. Im Kontrast Smooth Pursuit – Sakkaden und Smooth Pursuit - OKN ergaben sich residuelle linksseitige Aktivierungen durch die stärkeren Aktivierung während der Durchführung von Smooth Pursuit.

5.3 Kleinfeld OKN: ein separates corticales Okulomotorik-Netzwerk?

Die corticalen Aktivierungen in dieser Studie während der OKN Stimulation bestätigten Ergebnisse früherer Studien. Es fanden sich aktivierte Areale im Bereich des FEF, PEF, des visuellen occipitalen Cortex, des Precuneus, MT/V5 und präfrontalen Arealen, sowie im Gyrus frontalis inferior (Bucher, Dieterich et al. 1997; Dieterich, Bucher et al. 1998; Bense, Stephan et al. 2001).

Es ergaben sich keine Aktivierungen im Sulcus temporalis superior, wobei von dieser Region jedoch bekannt ist, daß sie eher durch Vollfeld OKN Stimulationen aktiviert wird, als durch die hier vorgenommene Kleinfeldstimulation.

Im Gegensatz zu früheren Studien ergaben sich hier keine Aktivierungen des Inselcortex durch das OKN-Paradigma (Dieterich, Bucher et al. 1998).

Der Kleinfeld-OKN besteht aus einer langsamen Augenfolgebewegung, die dem Smooth Pursuit vergleichbar ist und einer anschließenden schnellen Rückstellsakkade. Die langsame Phase wiederum besteht aus zwei Komponenten: der schnellen, direkten, die innerhalb von 1-2 Sekunden nach Beginn der Stimulation einen Nystagmus erzeugt und aus einer indirekten Komponente, die sich langsamer aus der in den vestibulären Kernen gespeicherten neuronalen Aktivität aufbaut (Waespe and Henn 1987). Die indirekte Komponente nennt man auch den Velocity Storage Mechanismus. Wird der Stimulus plötzlich ausgeschaltet entsteht durch diesen Mechanismus ein sogenannter optokinetischer Nachnystagmus der für einige Sekunden persistiert (Waespe and Henn 1987). Kleinfeldnystagmus besteht hauptsächlich aus der direkten Komponente, ohne den Velocity Storage Mechanismus, so daß kein Nachnystagmus, oder ein Gefühl der Vektion entsteht.

Da weite Teile des kortikalen Aktivierungsmusters mit dem Netzwerk der für Sakkaden und Smooth Pursuit bekannten Aktivierungen korrelieren bzw. überlappen, stellt sich die Frage, ob der OKN eben durch diese zwei Systeme ausgeführt und gesteuert wird. Besonders das Smooth Pursuit System und die direkte Komponente des OKN, die ja bei der Kleinfeld Stimulation induziert wird sind eng miteinander verbunden.

Betrachtet man nur die Ergebnisse der Subtraktionen von OKN - Smooth Pursuit und OKN - Sakkaden, wie oben beschrieben, stellt man jedoch fest, daß die Kombination der Aktivierungen von Pursuit und Sakkaden nicht mit den während OKN aktivierten Arealen identisch war. In beiden Fällen wurde das FEF komplett subtrahiert, ohne daß eine "Restaktivierung" für Sakkaden im ersten oder Smooth Pursuit im zweiten Fall übrig blieb.

Die Subtraktion Sakkaden - OKN zeigte eine kleine Restaktivierung des linken FEF am Gyrus frontalis medius und im Sulcus frontalis inferior. Diese erstreckte sich weiter nach caudal im Sulcus Präzentralis. Wenn auch kleiner, konnte eine vergleichbare Aktivierung bei der Subtraktion Smooth Pursuit - OKN nachgewiesen werden. Diese beruht auf einer asymmetrischen Aktivierung während des OKN mit einer rechts-hemisphärischen Dominanz.

Die Subtraktionen OKN - Sakkaden und OKN - Smooth Pursuit zeigten occipitale Aktivierungen und Aktivierungen der Region MT/V5 rechts, durch den größeren visuellen Input und größere bewegte Anteile des Gesichtsfeldes während der OKN Stimulation, sowie bedingt durch die Schlagfeldverlagerung nach rechts. Es ist ausserdem bekannt, dass der horizontale OKN im visuellen Cortex lateralisiert ist. Besonders der occipitotemporale Cortex zeigt eine rechtshemisphärische Dominanz (Dieterich, Bucher et al. 1998).

In der Zusammenschau weisen so die erhaltenen Aktivierungen darauf hin, dass sich das Netzwerk für die Steuerung des OKN nicht ausschließlich aus den während der Sakkaden oder des Smooth Pursuit aktivierten Cortexarealen rekrutiert.

Das Verständnis von OKN als einem dritten parallelen kortikalen System, korreliert ebenfalls mit der Tatsache, daß auf Hirnstammniveau trotz einiger Überschneidungen des neuronalen Systems für Smooth Pursuit und OKN, die meiste Verarbeitung in unterschiedlichen Strukturen stattfindet. Keines der Systeme gehört zu den Hirnstammzentren, die für die Generierung von Sakkaden zuständig sind.

5.4 Gibt es eine Unterteilung des FEF, PEF und von MT/V5 in allen Paradigmen?

Die Aktivierungen, die in den Arealen des FEF, PEF und MT/V5 zu sehen waren scheinen sämtlich länglich konfiguriert. In Abhängigkeit vom statistischen Schwellenwert konnten jedoch jeweils zwei voneinander getrennte Regionen für die einzelnen Paradigmen in den verschiedenen Regionen dargestellt werden. Insbesondere für die Aktivierungen im Bereich des FEF und des PEF ergaben sich jeweils zwei getrennte Cluster für jedes einzelne der Paradigmen.

In MT/V5 war eine Unterteilung nur für OKN zu erkennen, während die Aktivierung für die anderen zwei Paradigmen keine eindeutige Aufteilung in zwei räumlich getrennte Cluster zeigte (Siehe Abbildungen 27, 28 und 31).

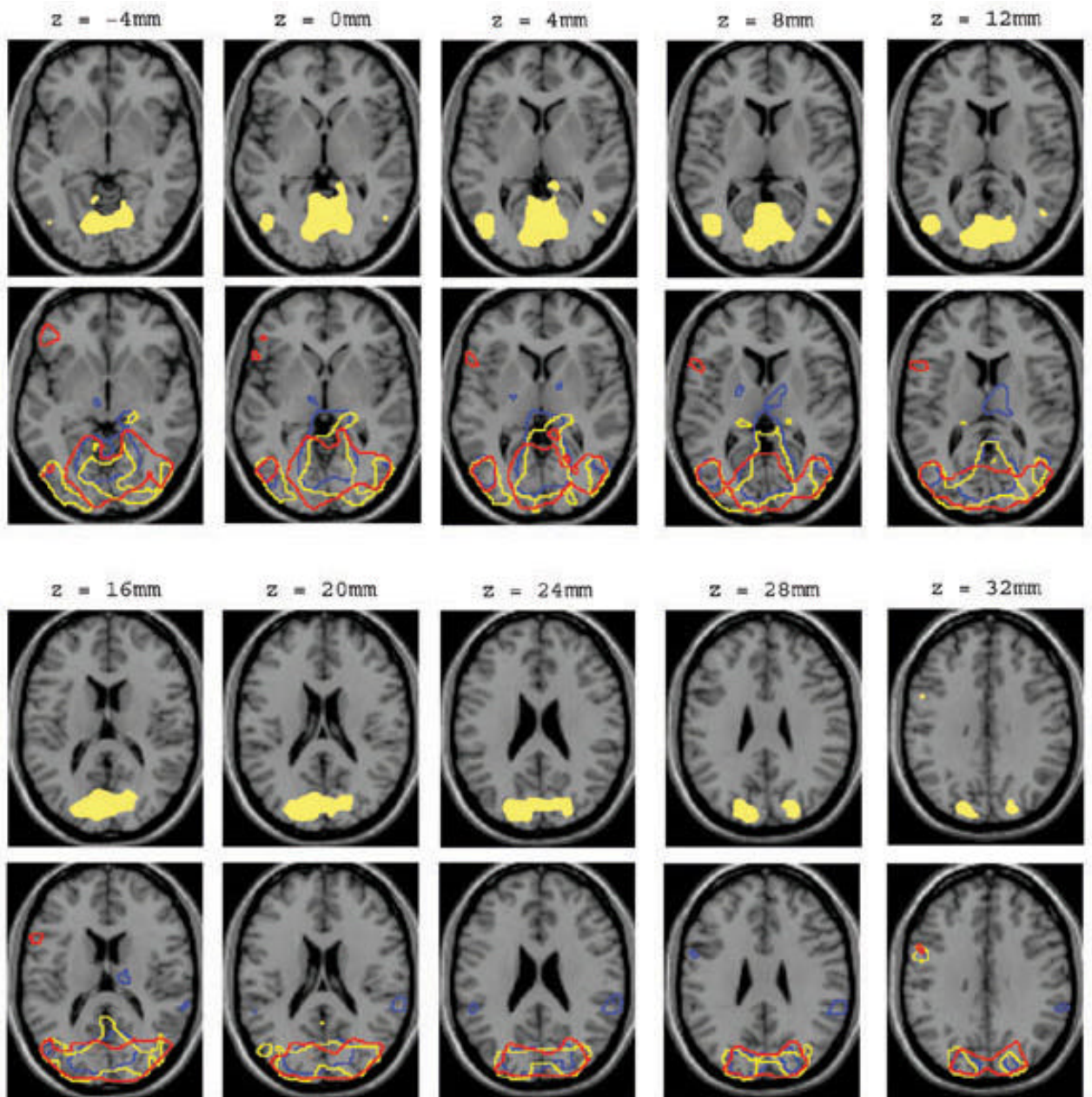


Abbildung 26: Aktivierungen bei Sakkaden (blau), Smooth Pursuit (gelb) und OKN (rot) bei unkorrigiertem $p < 0.01$, sowie deren graphische Schnittmenge (beige).

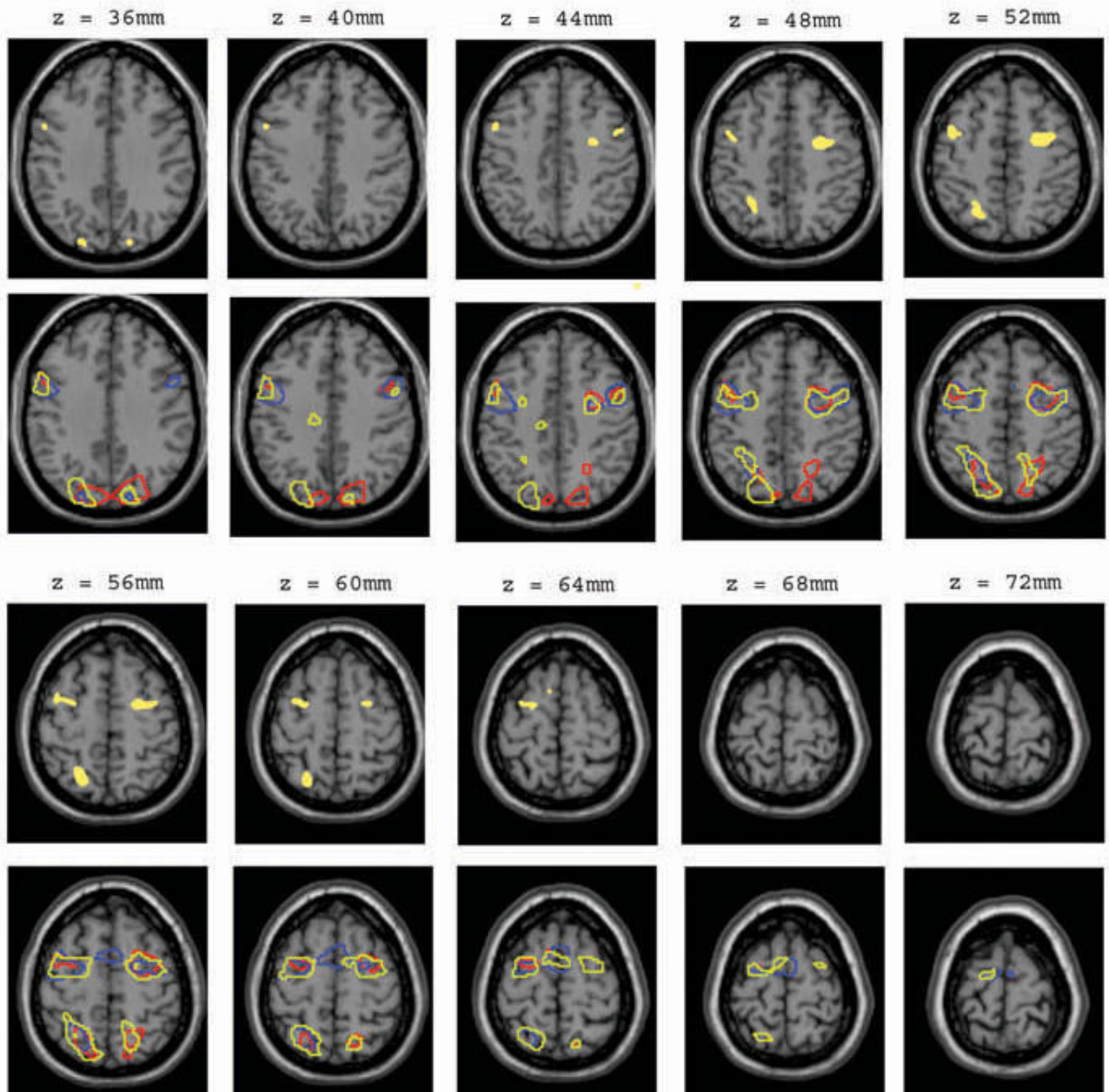


Abbildung 27: Aktivierungen bei Sakkaden (blau), Smooth Pursuit (gelb) und OKN (rot) bei unkorrigiertem $p < 0.01$, sowie deren graphische Schnittmenge (beige).

Das FEF betreffend fand sich ein oberer, medial gelegener Anteil, der von einem etwas weiter lateral und tiefer gelegenen getrennt war. Dies konnte nicht nur, wie in der Literatur vorbeschrieben für Sakkaden gezeigt werden, sondern auch für Smooth Pursuit und OKN.

Das PEF schien im Sulcus intraparietalis in eine ventrale und leicht laterale, sowie eine etwas weiter dorsal und medial gelegene Komponente unterteilt zu sein. Für MT/V5 war eine angedeutete Teilung während der Durchführung von OKN erkennbar, in den anderen zwei Paradigmen ließen sich jedoch keine getrennten Subregionen darstellen (Siehe Abbildung 31).

Wie kann also die Unterteilung in zwei getrennte Aktivierungen in jedem der Paradigmen für die einzelnen untersuchten Cortexregionen erklärt werden?

Um diese Ergebnisse weiter interpretieren zu können muß im Folgenden die Ruhebedingung näher betrachtet werden.

5.5 Auswahl der Ruhebedingung in der fMRT

Ein grundsätzlicher Aspekt jedes wissenschaftlichen Experimentes ist die korrekte Auswahl einer Kontroll- bzw. Ruhebedingung mit der die zu untersuchende Kondition kontrastiert werden kann. Gerade im Feld der kognitiven Neurowissenschaften mit dem Instrument der funktionellen Bildgebung ist dies eine Grundvoraussetzung für die Untersuchung spezifischer neurophysiologischer Abläufe im Gehirn. Eine physiologische „Ruhebedingung“ des Gehirnes setzt also voraus, dass keine spezielle Aktivierung stattfindet, sondern lediglich Aktivitäten im Rahmen einer physiologischen „Grundtätigkeit“ ablaufen (Gusnard and Raichle 2001). Zwei Metaanalysen, deren Ziel es war spezifische Aktivierungen im Rahmen typischer visueller „Ruhebedingungen“ zu identifizieren, konnten konsistente rCBF-Veränderungen nachweisen, die während der vermeintlich passiven Kontrollbedingungen der Fixation, oder des ruhigen Liegens mit geschlossenen Augen auftraten (Shulman, Fiez et al. 1997; Mazoyer, Zago et al. 2001). Durch die Auswahl der verschiedenen Ruhebedingungen in den multiplen funktionellen Studien, zu denen dann noch die jeweils nur gering, aber doch unterschiedlichen Paradigmen für die aktive Phase kommen, erklärt sich eine gewisse Streuung der Ergebnisse in Bezug auf die Talairach Koordinaten der einzelnen funktionell und anatomisch in enger Beziehung befindlichen Komponenten des corticalen Netzwerks der Okulomotorik.

5.6 Zentrale Fixation als Ruhebedingung

Die in dieser Arbeit gewählte Ruhebedingung der zentralen Fixation wird in der Literatur in vielen funktionellen Studien verwendet, die das FEF und das zugehörige corticale Netzwerk untersuchen (Anderson, Jenkins et al. 1994; Sweeney, Mintun et al. 1995; Petit, Dubois et al. 1999; O'Driscoll, Wolff et al. 2000; Dieterich, Bense et al. 2003). Es handelt sich um eine einfache, durch Probanden oder Patienten leicht durchführbare Aufgabe, die unter

Studienbedingungen im MR-Scanner leichter zu realisieren ist, als das bewusste geradeaus Blicken mit offenen Augen in absoluter Dunkelheit. Kontrastiert man jedoch die zu untersuchenden aktiven Bedingungen mit dieser visuellen Kontrollbedingung, muß bedacht werden, dass auch die einfache Fixation ein bewusster und aktiver Vorgang ist, der bestimmte neurophysiologische Netzwerke erfordert und aktiviert. Obwohl es nur wenige Studien zum corticalen Netzwerk der Fixation gibt (Petit, Tzourio et al. 1995; Sweeney, Mintun et al. 1995), ist z.B. bekannt, dass die Fixation eines erinnerten zentralen Punktes in vollkommener Dunkelheit in der funktionellen Bildgebung Aktivierungen im FEF, SEF und im Gyrus Cinguli produziert. Diese Aktivierungen des fovealen Fixations-Systems beim Menschen wurden insbesondere in zwei PET Studien von Anderson und Petit untersucht (Anderson, Jenkins et al. 1994; Petit, Dubois et al. 1999). In erstgenannter Studie wurden die rCBF-Anstiege im Vergleich von reflexiven Sakkaden, gedächtnisgeführten Sakkaden und zentraler Fixation untersucht. Hierbei zeigte sich, dass bei Fixation kontrastiert mit beiden Sakkadenparadigmen als Ruhebedingung keine signifikante Aktivierung im Bereich des FEF gefunden werden konnte, während dies bei umgekehrtem Kontrast der Fall war (Anderson, Jenkins et al. 1994). Im Gegensatz hierzu wurden in der zweiten Studie in der zentrale Fixation mit und ohne periphere Distraction zu einer Ruhebedingung mit offenen Augen in Dunkelheit verglichen wurden, Aktivierungen im Bereich des FEF nachgewiesen. Diese lagen zwischen den durch die Autoren vorherbeschriebenen Aktivierungen durch Sakkaden und Smooth Pursuit. Lokale Maxima wurden angegeben im linken und rechten superioren Gyrus präzentralis (-34/2/36, 36/-10/48), sowie im inferioren Gyrus präzentralis (48/2/2) und im rechten Gyrus frontalis medius (38/52/16, 40/38/28). Auch für andere Areale des kortikalen Netzwerks für die Steuerung der Sakkaden wurden Aktivierungen gefunden. So ergaben sich lokale Maxima im linken und rechten Gyrus occipitalis (-32/90/-12, 26/-92/-12), wohl auf Grund des zusätzlichen visuellen Inputs während des Distractions-Paradigmas, beidseits im Sulcus intraparietalis (-39/-64/44, 24/-70/44) und im Gyrus frontalis inferior (50/18/8) (Petit, Dubois et al. 1999).

Hieraus kann geschlossen werden, dass durch Fixation bestimmte Anteile des corticalen Okulomotorik-Netzwerkes einen höheren rCBF erhalten. Dieser kann dann je nach rCBF im entsprechenden Okulomotorikparadigma zu einer geringeren Aktivierung bis zu einem relativen rCBF Abfall in der entsprechenden Region bei Kontrastierung der beiden Bedingungen führen. Inwieweit diese in der vorliegenden Studie ins Gewicht fallen bleibt jedoch unklar, da es andererseits Hinweise darauf gibt, daß die Aktivierungen durch Fixation im Vergleich zu denen durch Sakkaden eventuell nur eine deutlich geringere Menge an

Neuronen betreffen. So konnten Bruce und Goldberg tierexperimentell nachweisen, dass z.B. in der Region des FEF beim Affen lediglich 10% aller Neuronen eine Aktivität bei Fixation aufwiesen, während über 70% der Ausführung von Sakkaden dienen. (Bruce and Goldberg 1985). Kritisch zu berücksichtigen ist ausserdem die Tatsache, daß erst kürzlich mittels fMRT nachgewiesen werden konnte, dass bei Probanden selbst der Kontrast zwischen offenen und geschlossenen Augen in einem komplett verdunkelten Raum ohne irgendeine zusätzliche Aufgabe Anteile der Systeme für Okulomotorik und Aufmerksamkeit aktiviert (Marx, Stephan et al. 2003). Dies legt den Schluß nahe, dass die in vielen Studien verwendete Ruhebedingung des bewußten Geradeausblickens in absoluter Dunkelheit ebenfalls die Aktivierungen in den bekannten Steuerungszentren der Okulomotorik beeinflusst. Auch hier können also gewisse Subtraktionseffekte und Interaktionen zwischen Ruhebedingung und Paradigma nicht ausgeschlossen werden, bzw. sind sogar wahrscheinlich.

Vor dem Hintergrund dieser Überlegungen müssen die einzelnen Aktivierungen dieser Studie detailliert betrachtet werden. Die Unterteilung der Aktivierungen in jeweils zwei getrennte Areale für die betrachteten Regionen des FEF, PEF und MT/V5 könnten also auf einem Subtraktionseffekt durch die Ruhebedingung "Fixation" beruhen. Da jedoch der obere Anteil der FEF Aktivierung während der Durchführung der Sakkaden in die Lücke zwischen den zwei während des Smooth Pursuit Paradigmas aktivierten Clustern fällt, und in der rechten Hemisphäre die Aktivierung für OKN zwischen den zwei durch die Sakkaden induzierten Clustern lag, erscheint dies als Erklärung unwahrscheinlich. Für das PEF ergaben sich Lokalisationen, die ebenfalls gegen die oben genannte These sprechen. Die Aktivierungen durch Sakkaden und OKN füllten die Lücke zwischen den beiden Clustern bei Smooth Pursuit auf der linken Seite. Rechtsseitig lag ein durch Smooth Pursuit aktiviertes Areal zwischen den zwei OKN Aktivierungen. Dies zeigt, dass die sich die Lücken zwischen ihren jeweils zwei Clustern in allen drei Paradigmen an unterschiedlichen Lokalisationen befinden und kein gemeinsamer zentraler Defekt durch eine Subtraktion der Aktivierung während der zentralen Fixation entsteht.

Was MT/V5 betrifft konnte die Aufteilung in zwei getrennte Areale ohnehin nur während der Ausführung des OKN gezeigt werden. Die anderen zwei Paradigmen ergeben eher langgezogene Aktivierungen, ohne einen umschriebenen Zwischenraum.

In der Zusammenschau der eigenen Ergebnisse und der Literaturergebnisse ist somit eher davon auszugehen, dass, obwohl es eine spezifische Aktivierung durch die Ruhebedingung "zentrale Fixation" gibt, die in allen Paradigmen subtrahiert wird, dennoch die Unterteilung

der Aktivierungen der Paradigmen in den drei untersuchten Regionen nicht als ein durch die Ruhebedingung verursachtes Artefakt zu werten ist.

Zur detaillierten Interpretation werden die einzelnen Regionen im Folgenden getrennt betrachtet.

5.7 FEF

5.7.1 Lokalisation des FEF

Elektrophysiologen haben schon früh tierexperimentell bewiesen, dass die elektrische Reizung des frontalen Cortex in gewissen Arealen schnelle Augenbewegungen auslöst (Ferrier 1875; Robinson and Fuchs 1996), deren Vektor und kontraversive Richtung vorhergesagt werden können. Diese Region, in der bereits eine Stimulation mit weniger als 50 Mikroampere Sakkaden triggern kann, wurde als das frontale Augenfeld definiert (Bruce and Goldberg 1985).

Beim Affen liegt das frontale Augenfeld in der rostralen Bank der hinteren Kurve des Sulcus arcuatus und erstreckt sich nach ventral bis auf den Gyrus präarcuatus. Die medio-laterale Ausdehnung beträgt etwa 10 mm um das Zentrum des Sulcus arcuatus (Bruce, Goldberg et al. 1985). Dieses funktionell definierte FEF bildet jedoch keine anatomisch zytoarchitektonische Einheit. So ist es auch zu erklären, dass die Zuordnung zu einem BA zunächst Schwierigkeiten bereitete und man vermutet hatte, es wäre Teil von BA 8, bevor es schließlich BA 6 zugeordnet wurde. Beim Primaten handelt es sich um die Übergangszone von granulärem zu agranulärem Cortex im Sulcus Arcuatus (Stanton, Deng et al. 1989), während die mehr caudale Lokalisation beim Menschen ausschließlich im agranulärem Cortex liegt. In neueren Arbeiten konnte jedoch nachgewiesen werden, dass auch beim Menschen durchaus konstant vorhandene, distinkte anatomische Besonderheiten in der Zytoarchitektur bestehen, die ebenfalls einer Transitionalzone entsprechen könnten (Rosano, Sweeney et al. 2003).

In tierexperimentellen Studien wurden Subregionen definiert, die jeweils unterschiedliche Spezialisierungen aufweisen. So lässt sich am Affen zeigen, dass gewisse, mehr posterior gelegene Regionen innerhalb des FEF Smooth Pursuit Augenbewegungen auslösen (Gottlieb,

Bruce et al. 1993; Gottlieb, MacAvoy et al. 1994), während andere, ventraler gelegene, Sakkaden triggern (Tian and Lynch 1996; Tian and Lynch 1996).

Obwohl die Lokalisation und Funktion des frontalen Augenfeldes in tierexperimentellen Studien an Primaten seit längerer Zeit Gegenstand der Forschung sind und hier auch detaillierte Kenntnisse zu Lage und elektrophysiologischen Abläufen vorliegen, sind diese Fragen beim Menschen bisher nur ansatzweise geklärt. Dies liegt an der schlechten Übertragbarkeit der tierexperimentellen Ergebnisse, bei der deutlich zwischen Affen und Mensch variierenden Makro- und Mikroanatomie dieser Cortexregion.

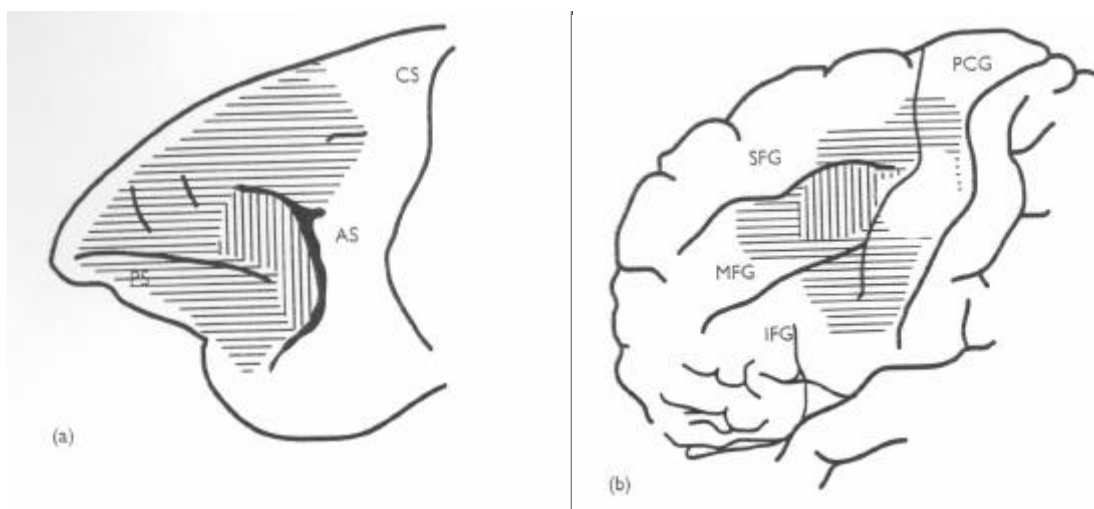


Abbildung 28: Anatomie des Frontallappens und Lokalisation des FEF. beim Makaken (a) und beim Menschen (b) (aus (Blanke, Spinelli et al. 2000))

Im Gegensatz zu tierexperimentellen Studien, die ein direktes corticales „Mapping“ ermöglichen, um die Region des FEF anatomisch und funktionell zu erforschen, sind diese Möglichkeiten beim Menschen beschränkt. Hier stehen Methoden im Vordergrund, die die Aktivität eines Cortexareals mittels funktioneller Bildgebung, wie z.B. PET und fMRT, nachweisen, bzw. klinische Studien, die bestimmte okulomotorische Defizite nach Schädigung einer umschriebenen Gehirnregion untersuchen.

5.7.2 Läsionsstudien in der Literatur

Von den drei Augenfeldern wird dem FEF v.a. eine wichtige Rolle in der bewussten Exploration der Umwelt zugeschrieben. Zwar ziehen Schädigungen dieser Region im

Allgemeinen nur moderate Defizite nach sich, die ohne gezielte Untersuchungen klinisch inapparent bleiben. Trotzdem konnte in Läsionsstudien an Patienten mit kleinen postischämischen Defekten im Bereich des FEF nachgewiesen werden, dass eine einseitige Läsion ein Defizit in der Beendigung zentraler Fixation, der Kontrolle von kontralateralen und prädiktiven Sakkaden, sowie in der Ausführung von ipsilateralem Smooth Pursuit und OKN verursachen (Rivaud, Muri et al. 1994). Zusätzlich wurde eine erhöhte Fehlerquote bei der Amplitude von horizontalen, gedächtnisgestützten Sakkaden nachgewiesen (Pierrot-Deseilligny, Israel et al. 1993; Ploner, Rivaud-Pechoux et al. 1999). Insbesondere das Timing und die Verarbeitungsgeschwindigkeit von visuell geführten Sakkaden werden beeinträchtigt. Das Auswählen eines visuell präsentierten, ipsilateralen Zielpunktes ist in diesem Fall erschwert. Diese Einschränkungen können im Tierversuch beim Zustand nach Ablation des FEF auch nach Monaten noch reproduziert werden (Schiller and Chou 1998; Schiller and Chou 2000).

Allerdings ist bei den klinischen Fallstudien am Menschen eine Unterscheidung von spezifischen funktionellen Untereinheiten des FEF und deren Lokalisation aufgrund der Inhomogenität der Gruppen in Bezug auf Größe und Lokalisation der Defekte bisher nicht möglich.

5.7.3 Funktionelle Studien

Bildgebende Studien zeigen, dass die anatomische Region, in der sich das FEF beim Menschen befindet im Sulcus präcentralis unmittelbar caudal des G. frontalis medius gelegen ist (Paus 1996; Tehovnik, Sommer et al. 2000). Die genaue Lokalisation des FEF nach den Koordinaten des Talairach-Atlas (Talairach and Tournoux 1988) ist beim Menschen jedoch schwer zu definieren, da insbesondere in der funktionellen Bildgebung die aktivierten Areale mit dem spezifischen Paradigma und der Ruhebedingung variieren. Während die Talairach-Koordinaten für die rostro-caudale und die dorso-ventrale Lokalisation relativ konstant sind, sind die Literaturangaben über die Koordinaten der medio-lateralen Ausdehnung und Lokalisation weit gestreut (Paus 1996). Dies zeigt folgende Übersicht:

Table A
Previous fMRI studies of saccades or attention

	S/A	V/R	Loc	L hemisphere				R hemisphere				Note
				x	y	z	Z'	x	y	z	Z'	
Corbetta et al. (1998)	S	V	SFS	-29	-13	46	5.03	29	-3	60	5.34	1
			s	-37	-7	46	6.75	41	-7	46	7.09	
Perry and Zeki (2000)	S	V	s	-22	6	50	[3.1] ³	28	8	48	[4.3] ³	
Heide et al. (2001)	S	V	s	-32	-8	52	6.26	32	-4	56	7.14	2
Grozbas et al. (2001)	S	V	s	-28	-12	56	12	24	-8	48	9.6	2
				-32	-8	64	10.53					
				-32	0	52	10.13					
Grozbas et al. (2001)	S	V	s	-28	-16	52	8.82	24	-8	48	5.97	3
Luna et al. (1998)	S	R	s	-25	-12	53	10.93	38	-9	55	6.88	
Berman et al. (1999)	S	R	s	-32	-9.7	53.4	13.4	35.4	-6	53	13.4	
Heide et al. (2001)	S	R	s	-28	-8	52	4.36	32	-8	56	6.69	
Beauchamp et al. (2001)	S + A	R	s	-29	-9	53	[4320] ¹	30	-8	54	[3015] ¹	4
Corbetta et al. (1998)	S	V	i					35	-1	30	5.82	1
Perry and Zeki (2000)	S	V	i					50	8	32	[3.35]	
Heide et al. (2001)	S	V	i	-48	-4	40	7.39	44	-8	48	7.11	2
Grozbas et al. (2001)	S	V	i	-48	-12	52	7	36	-4	44	6.45	2
				-52	-8	48	7					
Grozbas et al. (2001)	S	V	i	-48	-12	52	4.79					3
Luna et al. (1998)	S	R	i	-52	0	37	7.86	48	5	44	8.29	
Berman et al. (1999)	S	R	i	-50	-3.2	41.4	10.1	50.1	-1	37	10.8	
Heide et al. (2001)	S	R	i	-44	-8	44	5.59	48	-8	44	6.44	
Beauchamp et al. (2001)	S + A	R	i	-41	-2	35	[1259] ¹	40	-2	37	[889] ¹	4
Merriam et al. (2001)	S	V		-32	-7	51		41	-8	56		
				-31	-3	63		33	2		62	5
Merriam et al. (2001)	S	R		-47	-9	52		42	-8	57		
Corbetta et al. (1998)	A	V	SFS	-27	-13	46	5.67	29	-3	60	6.43	1
	A - S	V	SFS					29	-5	54	7.11	1
	A	V	s	-35	-9	46	6.59	41	-7	46	9.4	1
Perry and Zeki (2000)	A	V	s	-22	14	60	6.4	26	8	50	6.8	
Corbetta et al. (1998)	A - S	V	s					35	-5	46	5.81	1
	A	V	i					45	-5	38	4.89	1
Perry and Zeki (2000)	A	V	i	-34	4	46	5.6	38	2	42	6.9	
Rosen et al. (1999)	A	R		-38	-18	54	[3.1] ²	45	0	41	[2.1] ²	
				-39	-20	52	[3.3] ²	44	0	43	[2.1] ²	
Kim et al. (1999)	A	R		-39	-6	51	7.07	45	-3	51	7.69	
		V		-42	0	54	7.84	42	-3	54	7.84	
		R + V		-42	3	33	7.44	42	-3	54	10.86	4
Gitelman et al. (1999)	A	V		-27	-6	42	6.26	51	0	36	5.65	

Note. Comparison of Talairach coordinates (x,y,z, L/R hemisphere) of group activations in the region of FEF. Abbreviations: S/A, saccades/attention; V/R, voluntary/reflexive; i, inferior FEF; s, superior FEF; SFS, superior frontal sulcus; Z, Z score of activation (except, []¹, volume; []², maximal t value; []³, nonsignificant determined P level). Notes: 1, left hemifield only; 2, novel memory-guided saccade sequences; 3, familiar memory-guided saccades sequences; 4, conjunction analysis; 5, including incompatible cue response trials.

Tabelle 11: Literaturübersicht:

FEF-Koordinaten aus Mort et al. 2003 (Mort, Perry et al. 2003).

In früheren Studien konnte bereits eine Unterteilung des FEF in einzelne aneinandergrenzende Anteile des FEF, die spezifisch bei der Durchführung von Smooth Pursuit oder von Sakkaden aktiviert sind, gezeigt werden. Hierbei scheint der für die Kontrolle des Smooth Pursuit verantwortliche Teil inferior und lateral desjenigen zu liegen, der bei der Durchführung von Sakkaden aktiviert wird (Petit and Haxby 1999). In einer hochauflösenden Bildgebungsstudie von Rosano (Rosano, Krisky et al. 2002) an Einzelprobanden wurden die Aktivierungen für Sakkaden überwiegend in der Vorderbank des Sulcus präzentralis gefunden, während die für Smooth pursuit eher in der Tiefe bzw. etwas weiter dorsal gelegen waren. Doch auch innerhalb des Netzwerkes für Sakkaden wurden unterschiedliche Areale des FEFs vermutet, welche verschiedenen Spezifikationen der Ausführung des jeweiligen Sakkadenparadigmas zugeordnet werden können. Dies konnte in tierexperimentellen Studien belegt werden (Bruce

and Goldberg 1985; Bruce, Goldberg et al. 1985). Auch in funktionellen Studien beim Menschen wurden Hinweise hierauf gefunden (O'Driscoll, Wolff et al. 2000; Heide, Binkowski et al. 2001; Gitelman, Parrish et al. 2002). Insbesondere das rechtsseitige FEF ist zusätzlich bekannt als eine Komponente des Netzwerks für visuell-räumliche Aufmerksamkeit und unbewusste Verlagerung derselben (Gitelman, Nobre et al. 1999). Weiterhin wurde postuliert, dass eine weiter medial und superior gelegene Untereinheit eine Rolle in der visuellen Exploration spielt (Gitelman, Parrish et al. 2002). Diese wiederum überschneidet sich mit einem Areal, das zuvor dem Teil des FEF zugeordnet wurde, der bei Working Memory Aufgaben aktiviert wird (Courtney, Petit et al. 1998). Es wird vermutet, dass diese verschiedenen subspezialisierten Regionen des FEF partiell überlappend im Sulcus präzentralis von superior nach inferior angeordnet sind.

Wie bereits beschrieben ergeben sich in dieser Studie trotz unterschiedlicher Lokalisation der Aktivierungen ebenfalls gewisse Überlappungen für alle drei Paradigmen in den untersuchten kortikalen Regionen, so auch für das FEF. Zusätzlich fällt auf, dass bei jedem der drei Paradigmen außerdem eine Unterteilung in zwei getrennte Cluster, jeweils einen superior und medial sowie einen weiteren inferior und lateral gelegenen, vorliegt.

Für Sakkaden wurde eine solche Unterteilung bereits beschrieben und als eine Aufteilung in solche Neuronen, die bei Verschiebung der Aufmerksamkeit auf eine bestimmte Region des Gesichtsfeldes aktiviert werden und solche, die der Ausführung der motorischen Antwort weiter unten im Gyrus und Sulcus präzentralis zugeordnet sind interpretiert (Gitelman, Parrish et al. 2002).

Die Aktivierungen während des Smooth Pursuit Paradigmas in dieser Studie lassen sich analog zu denen der Sakkaden in einen superioren und einen inferioren Anteil trennen. Die gleiche Erklärung ist zu vermuten, dass in diesem Falle auch für die entsprechende Unterteilung der Aktivierung für Smooth Pursuit in zwei getrennte Cluster angewendet werden. Auch hier könnte die reflexive Kontrolle weiter superior und die motorische Aktivität inferior gelegen sein. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen rechtsseitig den inferioren Anteil etwas geringer ausgeprägt als links. Der superioren Anteil liegt beidseits symmetrisch am Schnittpunkt des Sulcus präcentralis mit dem Sulcus frontalis superior. Der superioren FEF-Anteil von Smooth pursuit ist somit medial und superior dem des Sakkaden Paradigmas gelegen, insbesondere linksseitig, da hier die Aktivierung durch Sakkaden nur den inferioren Anteil des FEF umfasst. Petit fand in einer fMRT Studie an fünf Einzelprobanden, ohne Gruppenauswertung und bei anderer Ruhebedingung (Augen offen im Dunklen), die Aktivierung für Smooth Pursuit inferior und lateral zu der von Sakkaden (Petit and Haxby

1999). Hier bestand das Sakkaden-Paradigma aus reflektorischen Sakkaden zu zufällig im gesamten Gesichtsfeld erscheinenden Punkten. Die angegebenen x-Koordinaten entsprechen eher den inferioren Anteilen des in der vorliegenden Studie für Smooth Pursuit gefundenen FEF. Im Falle der Sakkaden liegen die Koordinaten im mittleren bis superioren Bereich derjenigen dieser Studie. O'Driscoll lokalisiert das lokale Maximum für Sakkaden ebenfalls superior und medial zu dem für Smooth Pursuit (O'Driscoll, Wolff et al. 2000). Hier wurde ein vergleichbares Paradigma durchgeführt. Rechtsseitig handelt es sich wiederum um Maxima im superioren Anteil des FEF. Linksseitig zeigen sich mittlere bis inferiore Koordinaten für Smooth Pursuit. Bei Sakkaden werden beide für Anteile des FEF Koordinaten angegeben. Für sämtliche in dieser Studie angegebenen Koordinaten finden sich Entsprechungen in den hier mitgeteilten Daten, jedoch kommen hier weitere lokale Maxima hinzu. Sie liegen für Sakkaden in der Hauptsache lateral und tiefer, für Smooth Pursuit teilweise lateral und tiefer, sowie zusätzlich höher und medial. In der Visualisierung dieser Daten lässt sich deshalb die einfache Zuordnung, dass Smooth Pursuit als inferior und lateral zu Sakkaden gelegen ist, nicht mehr eindeutig treffen.

In einer aktuellen Arbeit wurde von Mort et al. das kortikale Aktivierungsmuster während der Durchführung reflektorischer und willkürlicher Sakkaden untersucht (Mort, Perry et al. 2003). Hierbei konnte gezeigt werden, daß das FEF während der Willkürsakkaden mehr aktiviert wird, als während der reflektorischen. Dies bestätigt die These, dass das FEF stärker in die Programmierung und Ausführung von Willkürsakkaden involviert ist. Die Gruppe konnte zusätzlich zeigen, dass diese Aktivierung, die verstärkt linksseitig zu erkennen war, im sogenannten "inferioren" FEF lokalisiert war, während jedoch die reflektorisch ausgelösten Sakkaden keine Präferenz für die Aktivierung des "superioren" Augenfeldes zeigten.

Dennoch wird bei einem Überblick über die Literatur deutlich, dass die bisher publizierten Koordinaten für die Aktivierung durch reflektorische Sakkaden im Verhältnis zu Willkürsakkaden einen Cluster im Bereich des superioren FEFs zu bilden scheinen (Mort, Perry et al. 2003). In der vorliegenden Studie sind die lokalen Maxima linksseitig im Sulcus präzentralis etwas weiter caudal lokalisiert als rechts. Sie liegen im Bereich des Gyrus frontalis medius und Sulcus frontalis inferior. Der Sulcus frontalis superior ist nicht beteiligt. Dies entspricht dem in der Literatur vorbeschriebenen inferioren Anteil des FEF. Rechtsseitig sind beide Anteile als getrennte Cluster zu erkennen. Der superior-mediale Anteil befindet sich in der typisch vorbeschriebenen Lokalisation an der Konjunktion des Sulcus präzentralis mit dem Sulcus frontalis superior. Produziert wurden diese Aktivierungen durch ein sehr stereotypes Paradigma mit regelmäßigen, visuell geführten horizontalen Sakkaden. Betrachtet

man die zwei in diesem Fall aktivierten Komponenten des FEF, die eine ähnliche Linksbetonung aufweisen, wie die Daten von Mort et al. (Mort, Perry et al. 2003), könnte man argumentieren, dass sich hier ebenfalls die Aufteilung des Clusters in eine reflektorische, visuell geführte Komponente und eine willkürliche, bewußte, durch die Prädiktabilität des Paradigmas zeigt. In Anbetracht der variierenden Paradigmen, die teils reflektorische, teils Willkürsakkaden verwenden und folglich unterschiedlich starke Aktivierungen der verschiedenen Anteile des FEF bewirken, erklärt sich die erhebliche Variation der Koordinaten in medio-lateraler Richtung in den publizierten Studien und auch die relative Lage der durch Pursuit oder Sakkaden aktivierten Anteile des FEF zueinander.

Für OKN wurde eine ähnliche Unterteilung der aktivierten Cluster bereits durch Dieterich et al beschrieben (Dieterich, Bense et al. 2003). In dieser Studie konnte zusätzlich zu der bereits bekannten in BA 6 eine zweite durch den OKN aktivierte Subregion in BA 9 gefunden werden.

Eine weitere Beobachtung im Bereich des FEF während der Ausführung des OKN ist eine im Vergleich zur linken Seite vermehrte Aktivierung der rechten Hemisphäre. Da bekannt ist, dass eine solche Hemisphärendominanz im vestibulären System existiert, könnte eine solche auch für OKN gelten. Über den Velocity Storage Mechanismus, der, wie zuvor beschrieben in der indirekten Komponente der langsamen Phase des OKN eine wichtige Rolle spielt, und hier das Gefühl von Vektion induziert, besteht bekanntermaßen eine enge Verbindung der beiden Systeme. Man vermutet, dass das vestibulär-optokinetische System auch die kortikalen Aktivierungsmuster während des Kleinfeld OKN mit allerdings dominanter direkter Komponente beeinflusst, was eine rechts hemisphärisch verstärkte Aktivierung im Bereich des FEF erklären würde (Dieterich, Bense et al. 2003).

5.8 PEF

Bereits 1909 berichtete Balint von einem Patienten, der durch bilaterale Läsionen in der posterioren parietalen Region keine Willkürsakkaden mehr durchführen konnte, während ihm die Ausführung von reflektorischen Sakkaden weiterhin möglich war (Balint 1909). Multiple weitere Läsionsstudien die folgten konnten die Rolle des superioren parietalen Kortex bei der Ausführung von Sakkaden und der Ausrichtung von Aufmerksamkeit bestätigen (Robinson and Fuchs 1996; Pierrot-Deseilligny, Muri et al. 1997; Pierrot-Deseilligny, Ploner et al. 2002). Weitere Grundlagen für die genauere Zuordnung von Funktionen und genauen

Lokalisationen im Bereich der lateralen intraparietalen Region (LIP) lieferten tierexperimentelle Studien. Sie sind besonders hilfreich, da in dieser Region eine stärkere funktionelle Homologie zwischen Menschen und Affen vermutet wird, als dies z. B. für frontale Hirnareale gilt (Astafiev, Shulman et al. 2003; Brotchie, Lee et al. 2003). Anatomisch wurde die in der Literatur PEF genannte Region (Andersen, Brotchie et al. 1992) der lateralen Bank des Sulcus intraparietalis zugeordnet. Es konnte gezeigt werden, dass sie insbesondere bei der Planung von sakkadischen Augenbewegungen aktiviert wird (Snyder, Batista et al. 1997; Snyder, Batista et al. 1998). Von anderen Autoren wurde wiederum postuliert, dass die Aktivierung eher mit visueller Aufmerksamkeit korreliert (Bisley and Goldberg 2003). Mehrere durch Bewegung im Gesichtsfeld aktivierte Areale des parietalen Cortex erscheinen nach neueren Studien jedoch perlschnurartig im Sulcus intraparietalis aufgereiht zu sein, so daß das parietale Augenfeld in unterschiedliche Anteile zergliedert werden kann, die vom Sulcus occipitalis bis zum Sulcus postzentralis reichen (Zur Übersicht siehe Abbildung 30). So werden Aktivierungen des ventralen Drittels des intraparietalen Sulcus (VIPS) und des occipitalen intraparietalen Sulcus (IPS) (Orban, Sunaert et al. 1999; Sunaert, Van Hecke et al. 1999) an der Verbindung des parieto-occipitalen und des intraparietalen Sulcus (POIPS) beschrieben. Weiterhin fand man zwei getrennte Regionen am posterioren Ende des dorsalen Ausläufers des Sulcus intraparietalis, von denen eine weiter medial und posterior (DIPSM) und eine weiter lateral und anterior (DIPSL) gelegen ist. Die Aktivierung am anterioren Ende des dorsalen Ausläufers, nahe der Verbindung mit dem Sulcus postzentralis wurde als eine weitere bewegungssensitive Region (DIPSA) definiert und ist signifikant mehr aktiviert bei der Betrachtung von 3D als von 2D Formen (Sunaert, Van Hecke et al. 1999; Orban, Fize et al. 2003). Die obengenannten Ergebnisse stammen zur Mehrheit aus Analysen von individuellen Datensätzen weniger, einzelner Patienten, die teilweise mit hochauflösender Bildgebung erhoben wurden, so dass eine direkte Übertragung und Zuordnung auf die Lokalisation der Aktivierungen in der hier vorliegenden Gruppenstudie nicht im Detail sinnvoll ist. Die Literaturdaten stützen jedoch die Beobachtung von mehr als einem umschrieben aktivierten Areal im Bereich des PEF.

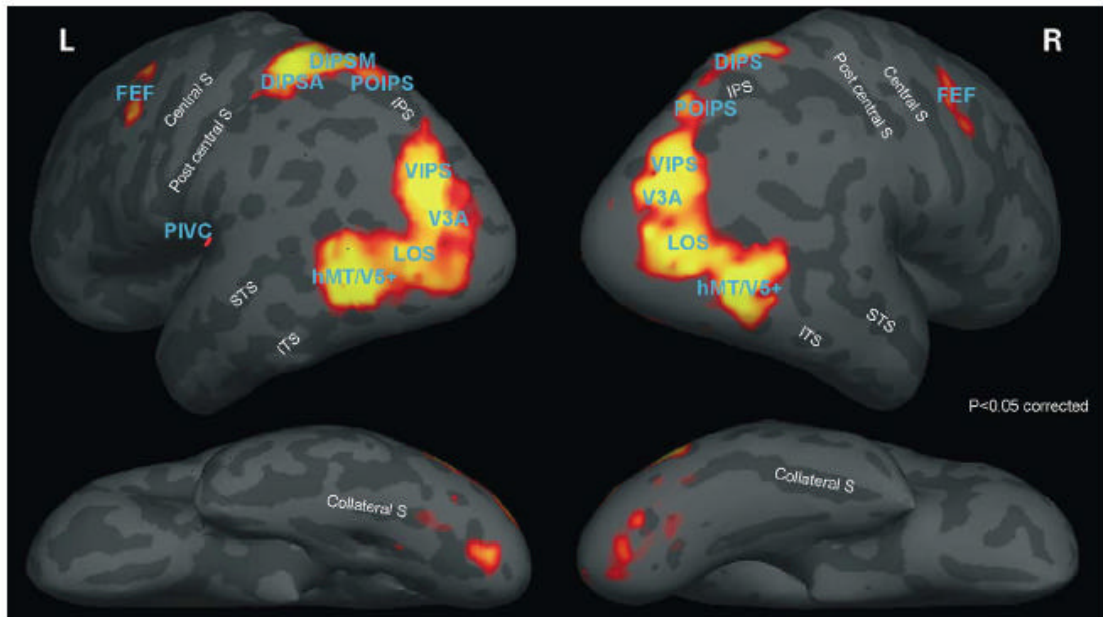


Fig. 1. Statistical parametric map (SPM) showing voxels that were significantly ($P < 0.05$, corrected random effects) more active when human subjects ($n = 30$) viewed moving RD than when viewing stationary RDs. The SPM is projected on inflated average left (L) and right (R) hemispheres of eight subjects. Top: postero-lateral view, bottom: ventral view. The different activation sites (see Table 1) are indicated in blue. STS: superior temporal sulcus, ITS: inferior temporal sulcus.

Abbildung 29: bewegungssensitive Cortexregionen.
(Aus Orban et al. 2003 (Orban, Fize et al. 2003))

5.9 Occipito-temporaler Cortex und MT/V5

Es ist seit längerem bekannt, dass der occipito-temporale Cortex des Menschen Areale enthält, die auf bewegte visuelle Reize reagieren. Das wohl am besten untersuchte Areal ist die mittlere Temporalregion (MT/V5), von der man weiss, dass sie eine zentrale Rolle in der visuellen Bewegungswahrnehmung spielt. Nachdem sie zunächst in Tierexperimenten am Affen entdeckt worden war (Allmann and Kass 1971; Dubner and Zeki 1971), konnte gezeigt werden, dass sie Neuronen mit selektiver Erregbarkeit durch unterschiedliche Geschwindigkeit, Richtung und Orientierung von visuellen Stimuli enthält. Neuere Studien waren jetzt in der Lage zu zeigen, dass es jedoch auch weitere umschriebene Cortexareale occipitotemporal und occipitoparietal gibt, die sensitiv für bewegte visuelle Stimuli sind. Mit Hilfe funktioneller Bildgebung konnten beim Menschen weitere Erkenntnisse zur deren genauen Lokalisation und Funktion gewonnen werden. Die der Region MT/MST beim Affen homologe Region hMT/V5+ wurde anatomisch dem temporo-occipitalen Cortex nahe dem Sulcus temporalis inferior zugeordnet (ITS) (Zeki, Watson et al. 1991; Watson, Myers et al. 1993; Tootell, Reppas et al. 1995). Eine weitere bewegungssensitive Region, in anatomischer

Nachbarschaft zu hMT/V5+, wurde im Gyrus lingualis im Bereich des Sulcus occipitalis lateralis lokalisiert (LOS, lateral occipital sulcus) (Orban, Fize et al. 2003). Begibt man sich von occipital weiter nach parietal findet sich ebenfalls angrenzend die Region hV3A im Bereich des Sulcus occipitalis transversus, die ebenfalls eine homologe Entsprechung beim Affen besitzt. Hier konnten jedoch entscheidende Unterschiede in der Art der Bewegungsverarbeitung durch V3A zwischen Mensch und Affen festgestellt werden (Tootell, Mendola et al. 1997; Vanduffel, Fize et al. 2001; Vanduffel, Fize et al. 2002; Orban, Fize et al. 2003). In einer anderen Studie von Huk wurde annäherungsweise die Unterteilung der bewegungssensitiven Region beim Menschen den aus Tierexperimenten bekannten Arealen von MT und MST auf der posterioren und anterioren Bank des dorsalen Schenkels des Sulcus temporalis inferior zugeordnet (Huk, Dougherty et al. 2002).

In der vorliegenden Studie produzierte das OKN Paradima mit der Bewegung des gesamten Bildschirmes die meiste Aktivierung, vor dem Paradigma des Smooth Pursuit und zuletzt den Sakkaden. Dies ist nicht überraschend, da der bewegte Anteil am Gesichtsfeld der Versuchspersonen in gleicher Reihenfolge abnimmt. Andererseits fanden Sunaert et al., dass in ihrer Studie die Größe des Stimulus nur wenig Einfluss auf das Ausmaß der Aktivierung außerhalb der retinotopisch organisierten Regionen hat, und die Interaktion zwischen Größe und Typ des Stimulus nur für V1 signifikant war (Sunaert, Van Hecke et al. 1999).

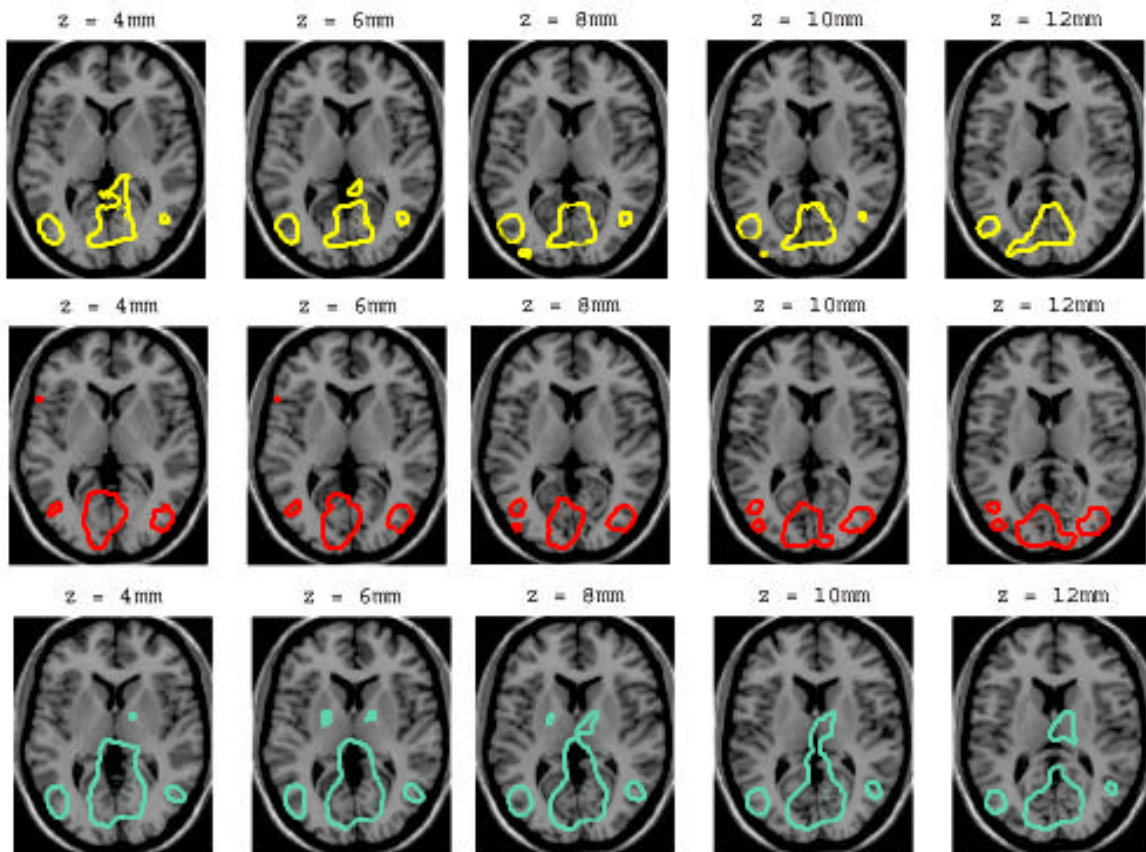


Abbildung 30: Aktivierungen occipito-temporal;
Smooth Pursuit gelb ($p < 0.0005$), OKN rot ($p < 0.0005$), Sakkaden blau ($p < 0.01$).

Es wird vermutet, dass sogenannte “real-motion” Zellen, die in mehreren Arealen des dorsalen visuellen inclusive MT/V5 enthalten sind, retinale und extraretinale Signale, die durch das visuelle Verfolgen von bewegten Objekten produziert werden, interpretieren können und dann eine genaue Analyse der Eigen-, oder Objektbewegung während des Pursuit liefern (Galletti and Fattori 2003).

Auch wurden Hinweise auf eine retinotopische Organisation der Region gefunden (Kansaku, Hashimoto et al. 2001). Die in diesem Studiendesign untersuchten Paradigmen liessen jedoch in der Gruppenstudie keine eindeutig indentifizierbaren Subregionen in MT/V5 erkennen, die näheren Aufschluß über die detaillierte neurophysiologische Organisation dieses Areals liefern.

6 Schlussfolgerung

In der Zusammenschau der vorgelegten Ergebnisse können folgende Schlüsse gezogen werden:

Die corticale Kontrolle des OKN wird nicht durch eine kombinierte Aktivität der beiden corticalen Systeme für Smooth Pursuit und Sakkaden ausgeübt. Obwohl die Aktivierungsmuster der drei verschiedenen Paradigmen durchaus Überlappungen zeigen, sind sie nicht identisch und auch nicht durch unterschiedliche Subtraktionen für die einzelnen Paradigmen zur Deckung zu bringen.

Die Unterteilung der Aktivierungen der drei zu untersuchenden corticalen Regionen des FEF, PEF, sowie die Andeutung einer solchen für MT/V5, kommt nicht artifiziell durch die Subtraktion von zentraler Fixation als Ruhebedingung zustande. Die Ursache für diese Unterteilung läßt sich jedoch nicht für alle drei Areale gleich begründen und beruht wohl auf unterschiedlichen Mechanismen und Gegebenheiten in der spezifischen anatomischen Region:

Beim FEF trennt sich vermutlich eine motorische Komponente, von der steuernden, bzw. triggernden Funktion, oder, wie von Mort et al. spekuliert eine reflektorische Komponente von einer willkürlichen, die an unterschiedlichen Stellen des Cortex lokalisiert sind (Mort, Perry et al. 2003).

Für das im Sulcus intraparietalis gelegene PEF konnten bereits bei anderen Paradigmen unterschiedliche Areales nachgewiesen werden, die an der Ausführung okulomotorischer Kontrollfunktionen sowie an der Verarbeitung und Wahrnehmung von Bewegung beteiligt sind. In Übereinstimmung mit Tierexperimenten und Studien am Menschen zeigen die hier vorgestellten Ergebnisse diese Unterteilung auch für die vorliegenden okulomotorischen Paradigmen.

Occipito-temporal in der Region von hMT/V5+ ist die Aufteilung in zwei distinkte Regionen in dieser Studie nicht in gleicher Form nachzuweisen.

7 Glossar

BA	Brodmann Areal
BOLD Effekt	Blood oxygen level dependent Effekt
CBF	cerebral blood flow
CBV	cerebral blood volume
DeoxyHb	desoxygeniertes Hämoglobin
DIPSA	dorsal intraparietal sulcus anterior (bewegungssensitive Region parietal)
DIPSL	dorsal intraparietal sulcus lateral (bewegungssensitive Region parietal)
DIPSM	dorsal intraparietal sulcus medial (bewegungssensitive Region parietal)
dIPFC	dorsolateraler präfrontaler Cortex
EPI	echoplanar imaging (schnelle, T2* gewichtete MRT Sequenz)
FEF	frontales Augenfeld
fix	Fixation
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
FOV	field of view
front.	frontal
G.	Gyrus
GLM	general linear model
Hb	Hämoglobin
hMT	humane mittlere Temporalregion
Hz	Hertz
inf.	inferior
IPS	Sulcus intraparietalis
IST	Sulcus temporalis inferior
lat.	lateral
LIP	lateral intraparietaler Cortex
LOS	lateral occipital sulcus (bewegungssensitive Region occipito-temporal)
med.	medial
mm	Millimeter
MNI	Montreal Neurological Institute
MPRage	magnetization-prepared rapid acquisition gradient echo (hochauflösende, T1 gewichtete 3D MRT Sequenz)
MR	Magnetresonanz

ms	Millisekunden
MT/MST	mittlere Temporalregion/mittlere superiore Temporalregion (bewegungssensitive Region temporal)
MT/V5	mittlere Temporalregion/visuelles Areal 5 (bewegungssensitive Region temporal)
OIPS	occipitaler intraparietaler Sulcus (Bewegungssehen)
OKN	optokinetischer Nystagmus
OxyHb	oxygeniertes Hämoglobin
par.	parietal
Paradigma	Muster, Versuchsmuster
PEF	parietales Augenfeld
PET	Positronen Emissions Tomographie
POIPS	parieto occipital and intraparietal sulcus (bewegungssensitive Region parietal)
PPC	posteriorer parietaler Cortex
pur	Smooth pursuit
rCBF	regional cerebral blood flow
rCBF	regionaler cerebraler Blutfluss
rCBV	regionales cerebrales Blutvolumen
RF	Radiofrequenz
S.	Sulcus
sac	Sakkaden
Sakkade	schnelle Augenbewegung
SEF	supplementäres Augenfeld
Sek.	Sekunde
slab	Schichtstapel
SMA	supplementary motor area
Smooth Pursuit	langsame Augenfolgebewegung
SPM	statistical parametric mapping
sup.	superior
TE	Echozeit
TMS	transcranielle Magnetstimulation
TR	Repetitionzeit
V3A	visueller Cortex Areal 3 (Bewegungssehen)
V5	visueller Cortex Areal 5 (Bewegungssehen)
VIPS	ventral intraparietal sulcus
ZNS	zentrales Nervensystem

8 Literaturverzeichnis

- Allmann, J. and J. Kass (1971). "A representation of the visual field in the caudal third of the middle temporal gyrus of the owl monkey." Brain Res **31**: 85-105.
- Andersen, R. (1997). "Multimodal integration for the representation of space in the posterior parietal cortex." Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci **352**(1360): 1421-8.
- Andersen, R., P. Brotchie, et al. (1992). "Evidence for the lateral intraparietal area as the parietal eye field." Curr Opin Neurobiol **2**(6): 840-6.
- Anderson, T., I. Jenkins, et al. (1994). "Cortical control of saccades and fixation in man. A PET study." Brain **117**(Pt 5): 1073-84.
- Ashburner, J., P. Neelin, et al. (2001). "Incorporating prior knowledge into image registration." Neuroimage **14**(6): 1454-62.
- Astafiev, S., G. Shulman, et al. (2003). "Functional Organization of Human Intraparietal and Frontal Cortex for Attending , Looking and Pointing." J Neurosci **23**(11): 4689-4699.
- Balint, R. (1909). "Sellenlähmung des Schauens." Monatsschr. Psychiat. Neurol. **25**: 51-81.
- Bandettini, P., E. Wong, et al. (1992). "Time course EPI of human brain function during task activation." Magn Reson Med **25**(2): 390-7.
- Bense, S., T. Stephan, et al. (2001). "fMRI and PET during optokinetic stimulation: Comparison of activation and deactivation patterns." J Neurol **247**(Suppl. 3): 49.
- Berman, R., C. Colby, et al. (1999). "Cortical networks subserving pursuit and saccadic eye movements in humans: an FMRI study." Hum Brain Mapp **8**(4): 209-25.
- Bisley, J. and M. Goldberg (2003). "Neuronal activity in the lateral intraparietal area and spatial attention." Science **299**(5603): 54-6.
- Blanke, O., L. Spinelli, et al. (2000). "Location of the human frontal eye field as defined by electrical cortical stimulation: anatomical, functional and electrophysiological characteristics." Neuroreport **11**(9): 1907-13.
- Block, F. (1946). Physiol. Rev. **70**: 460-474.
- Blouin, J., N. Amade, et al. (2002). "Visual signals contribute to the coding of gaze direction." Exp Brain Res **144**(3): 281-92.
- Boynton, G., S. Engel, et al. (1996). "Linear systems analysis of functional magnetic resonance imaging in human V1." J Neurosci **16**(13): 4207-21.
- Broca, P. (1879). Bull. Acad. Med., Paris **2S**: 1331-1347.
- Brodmann, K. (1905). "Beiträge zur histologischen Lokalisation der Großhirnrinde: III. Mitteilung: die Rindenfelder der niederen Affen." J. Psychol. Neurol., Leipzig **4**: 177.226.
- Brotchie, P., M. Lee, et al. (2003). "Head position modulates activity in the human parietal eye fields." Neuroimage **18**(1): 178-84.
- Bruce, C. and M. Goldberg (1985). "Primate frontal eye fields: I. Single neurons discharging before saccades." J Neurophysiol **54**: 714-734.
- Bruce, C., M. Goldberg, et al. (1985). "Primate frontal eye fields. II. Physiological and anatomical correlates of electrically evoked eye movements." J Neurophysiol **54**(3): 714-34.
- Bucher, S., M. Dieterich, et al. (1997). "Sensorimotor cerebral activation during optokinetic nystagmus. A functional MRI study." Neurology **49**(5): 1370-7.
- Burman, D. and C. Bruce (1997). "Suppression of task-related saccades by electrical stimulation in the primate's frontal eye field." J Neurophysiol **77**(5): 2252-67.
- Campbell, F. and R. Wurtz (1978). "Saccadic omission: why we do not see a grey-out during a saccadic eye movement." Vision Res **18**(10): 1297-303.

- Chen, L. and S. Wise (1997). "Conditional oculomotor learning: population vectors in the supplementary eye field." *J Neurophysiol* **78**(2): 1166-9.
- Cohen, B., V. Matsuo, et al. (1977). "Quantitative analysis of the velocity characteristics of optokinetic nystagmus and optokinetic after-nystagmus." *J Physiol* **270**(2): 321-44.
- Colby, C. and M. Goldberg (1999). "Space and attention in parietal cortex." *Annu Rev Neurosci* **22**: 329-49.
- Collins, D., P. Neelin, et al. (1994). "Automatic 3D intersubject registration of MR volumetric data in standardized Talairach space." *J Comput Assist Tomogr* **18**: 192-205.
- Collins, D., A. Zijdenbos, et al. (1998). "Design and construction of a realistic digital brain phantom." *IEEE Trans. Med. Imag.* **17**: 463-468.
- Courtney, S., L. Petit, et al. (1998). "An area specialized for spatial working memory in human frontal cortex." *Science* **279**(5355): 1347-51.
- Courtney, S., L. Petit, et al. (1998). "An area specialized for working memory in human frontal cortex." *Science* **279**: 1347-1351.
- Dejardin, S., S. Dubois, et al. (1998). "PET study of human voluntary saccadic eye movements in darkness: effect of task repetition on the activation pattern." *Eur J Neurosci* **10**(7): 2328-36.
- Dieterich, M., S. Bense, et al. (2003). "fMRI signal increases and decreases in cortical areas during small-field optokinetic stimulation and central fixation." *Exp Brain Res* **148**(1): 117-27.
- Dieterich, M., S. Bucher, et al. (1998). "Horizontal or vertical optokinetic stimulation activates visual motion-sensitive, ocular motor and vestibular cortex areas with right hemispheric dominance. An fMRI study." *Brain* **121**(Pt 8): 1479-95.
- Dubner, R. and S. Zeki (1971). "Response properties and receptive fields of cells in an anatomically defined region of the superior temporal sulcus in the monkey." *Brain Res* **35**: 528-523.
- Dursteler, M. and R. Wurtz (1988). "Pursuit and optokinetic deficits following chemical lesions of cortical areas MT and MST." *J Neurophysiol* **60**(3): 940-65.
- Easter, S. J. (1975). "The time course of saccadic eye movements in goldfish." *Vision Res* **15**(3): 405-9.
- Edelman, R., P. Wielopolski, et al. (1994). "Echo-planar MR imaging." *Radiology* **192**: 600-612.
- Everling, S. and D. Munoz (2000). "Neuronal Correlates for preparatory set associated with pro-saccades and anti-saccades in the primate frontal eye field." *J Neurosci* **20**(1): 387-400.
- Ferrier, D. (1875). *Experiments on the brains of monkeys*. London, Proc. R. Soc.
- Fox, P. and M. Raichle (1986). "Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects." *Proc Natl Acad Sci U S A* **83**(4): 1140-4.
- Fox, P., M. Raichle, et al. (1988). "Nonoxidative glucose consumption during focal physiologic neural activity." *Science* **241**(4864): 462-4.
- Frahm, J., K. Merboldt, et al. (1994). "Brain or vein - Oxygenation or flow? On signal physiology in functional MRI of human brain activation." *NMR Biomed* **7**: 45-53.
- Fransson, P., G. Kruger, et al. (1998). "Physiologic aspects of event related paradigms in magnetic resonance functional neuroimaging." *Neuroreport* **9**(9): 2001-5.
- Friston, K. (1997). "Testing for anatomically specified regional effects." *Hum Brain Mapp* **5**(2): 133-6.
- Friston, K., J. Ashburner, et al. (1995). "Spatial registration and normalisation of images." *Hum Brain Mapp* **2**: 165-189.
- Friston, K., C. Frith, et al. (1990). "The relationship between global and local changes in PET scans." *J Cereb Blood Flow Metab* **10**(4): 458-466.

- Friston, K., A. Holmes, et al. (1995). "Statistical Parametric Maps in functional imaging: A general linear approach." Hum Brain Mapp **2**: 189-210.
- Friston, K., P. Jezzard, et al. (1994). "Analysis of functional MRI time series." Human. Brain Mapp. **1**: 153-71.
- Friston, K., A. Mechelli, et al. (1995). "Characterizing dynamic brain responses with fMRI: a multivariate approach." Neuroimage **2**(2): 66-72.
- Friston, K., A. Mechelli, et al. (2000). "Nonlinear responses in fMRI: the Balloon model, Volterra kernels, and other hemodynamics." Neuroimage **12**(4): 466-77.
- Galati (1999). "Cortical control of optokinetic nystagmus in humans: a positron emission tomography study." Exp Brain Res **126**: 149-159.
- Galletti, C. and P. Fattori (2003). "Neuronal mechanisms for detection of motion in the field of view." Neuropsychologia **41**: 1717-1727.
- Gaymard, B., C. Ploner, et al. (1998). "Cortical control of saccades." Exp Brain Res **123**(1-2): 159-63.
- Gaymard, B., C. Ploner, et al. (1999). "The frontal eye field is involved in spatial short-term memory but not in reflexive saccade inhibition." Exp Brain Res **129**(2): 288-301.
- Gaymard, B., S. Rivaud, et al. (1998). "Effects of anterior cingulate cortex lesions on ocular saccades in humans." Exp Brain Res **120**(2): 173-83.
- Gaymard, B., S. Rivaud, et al. (1993). "Role of the left and right supplementary motor areas in memory-guided saccade sequences." Ann Neurol **34**(3): 404-6.
- Gitelman, D., A. Nobre, et al. (1999). "A large-scale distributed network for covert spatial attention: further anatomical delineation based on stringent behavioural and cognitive controls." Brain **122**(Pt 6): 1093-106.
- Gitelman, D., T. Parrish, et al. (2002). "Functional anatomy of visual search: regional segregations within the frontal eye fields and effective connectivity of the superior colliculus." Neuroimage **15**(4): 970-82.
- Gottlieb, J., C. Bruce, et al. (1993). "Smooth eye movements elicited by microstimulation in the primate frontal eye field." J Neurophysiol **69**(3): 786-99.
- Gottlieb, J., M. MacAvoy, et al. (1994). "Neural responses related to smooth-pursuit eye movements and their correspondence with electrically elicited smooth eye movements in the primate frontal eye field." J Neurophysiol **72**(4): 1634-53.
- Grosbras, M., U. Leonards, et al. (2001). "Human cortical networks for new and familiar sequences of saccades." Cereb Cortex **11**(10): 936-45.
- Grosbras, M., E. Lobel, et al. (1999). "An anatomical landmark for the supplementary eye fields in human revealed with functional magnetic resonance imaging." Cereb Cortex **9**(7): 705-11.
- Grosbras, M. and T. Paus (2002). "Transcranial magnetic stimulation of the human frontal eye field: effects on visual perception and attention." J Cogn Neurosci **14**(7): 1109-20.
- Grubb, R., M. Raichle, et al. (1974). "The effects of changes in PaCO₂ on cerebral blood volume, blood flow and vascular mean transit time." Stroke **5**: 630-639.
- Guitton, D., H. Buchtel, et al. (1985). "Frontal lobe lesions in man cause difficulties in suppressing reflexive glances and in generating goal-directed saccades." Exp Brain Res **58**(3): 455-72.
- Gusnard, D. and M. Raichle (2001). "Searching for a baseline: functional imaging and the resting human brain." Nat Rev Neurosci **2**(10): 685-94.
- Harris, L., T. Lewis, et al. (1993). "Brain stem and cortical contributions to the generation of horizontal optokinetic eye movements in humans." Vis Neurosci **10**(2): 247-59.
- Heide, W., F. Binkowski, et al. (2001). "Activation of frontoparietal cortices during memorized triple-step sequences of saccadic eye movements: an fMRI study." Eur J Neurosci **13**: 1177-1189.

- Heide, W. and D. Kompf (1998). "Combined deficits of saccades and visuospatial orientation after cortical lesions." *Exp Brain Res* **123**: 164-171.
- Heide, W., K. Kurzidim, et al. (1996). "Deficits of smooth pursuit eye movements after frontal and parietal lesions." *Brain* **119**(Pt 6): 1951-69.
- Hounsfield, G. (1973). "Computerized transverse axial scanning (tomography). 1. Description of system." *Br J Radiol* **46**(552): 1016-22.
- Huk, A., R. Dougherty, et al. (2002). "Retinotopy and functional subdivision of human areas MT and MST." *J Neurosci* **22**(16): 7195-7205.
- Janz, C., O. Speck, et al. (1997). "Time-resolved measurements of brain activation after a short visual stimulus: new results on the physiological mechanisms of the cortical response." *NMR Biomed* **10**(4-5): 222-9.
- Johansson, R., G. Westling, et al. (2001). "Eye-hand coordination in object manipulation." *J Neurosci* **21**(17): 6917-32.
- Judge, S., R. Wurtz, et al. (1980). "Vision during saccadic eye movements. I. Visual interactions in striate cortex." *J Neurophysiol* **43**(4): 1133-55.
- Kansaku, K., K. Hashimoto, et al. (2001). "Retinotopic hemodynamic activation of the human V5/MT area during optokinetic responses." *Neuroreport* **12**(18): 3891-5.
- Kawano, K., M. Shidara, et al. (1994). "Neural activity in cortical area MST of alert monkey during ocular following responses." *J Neurophysiol* **71**(6): 2305-24.
- Kety, S. (1960). *Methods Med. Res.* **8**: 228-236.
- Kwong, K. (1995). "Functional MRI with echo planar imaging." *Magn Reson Q* **11**: 1-20.
- Kwong, K., J. Belliveau, et al. (1992). "Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation." *Proc Natl Acad Sci U S A* **89**(12): 5675-9.
- Lai, S., A. Hopkins, et al. (1993). "Identification of vascular structures as a major source of signal contrast in high resolution 2D and 3D functional activation imaging of motor cortex at 1.5T: Preliminary results." *Magn Reson Med* **30**: 387-392.
- Landau, W., W. Freygang, et al. (1955). *Trans. Am. Neurol. Assoc.* **80**: 125-129.
- Lauterbur, P. (1980). "Progress in n.m.r. zeugmatography imaging." *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* **289**(1037): 483-7.
- Lee, J. and P. van Donkelaar (2002). "Dorsal and ventral visual stream contributions to perception-action interactions during pointing." *Exp Brain Res* **143**(4): 440-6.
- Leigh, R. and D. Zee (1999). *Neurology of Eye Movements*. New York, Oxford University Press inc.
- Lueck, C., S. Zeki, et al. (1989). "The colour centre in the cerebral cortex of man." *Nature* **340**(6232): 386-389.
- Luna, B., K. Thulborn, et al. (1998). "Dorsal cortical regions subserving visually guided saccades in humans: an fMRI study." *Cereb Cortex* **8**(1): 40-7.
- Lynch, J. (1987). "Frontal eye field lesions in monkeys disrupt visual pursuit." *Exp Brain Res* **68**(2): 437-41.
- Malonek, D., U. Dirnagl, et al. (1997). "Vascular imprints of neuronal activity: relationships between the dynamics of cortical blood flow, oxygenation, and volume changes following sensory stimulation." *Proc Natl Acad Sci U S A* **94**(26): 14826-31.
- Malonek, D. and A. Grinvald (1996). "Interactions between electrical activity and cortical microcirculation revealed by imaging spectroscopy: implications for functional brain mapping." *Science* **272**(5261): 551-4.
- Mansfield, P. (1977). "Multi-planar image formation using nmr spin echoes." *J. Phys.* **C10**: L55-L58.
- Marx, E., T. Stephan, et al. (2003). "Eye closure in darkness animates sensory systems." *Neuroimage* **19**(3): 924-34.

- Mazoyer, B., L. Zago, et al. (2001). "Cortical networks for working memory and executive functions sustain the conscious resting state in man." *Brain Res Bull* **54**(3): 287-298.
- Menon, R., S. Ogawa, et al. (1995). "BOLD based functional MRI at 4 Tesla includes a capillary bed contribution: echo-planar imaging correlates with previous optical imaging using intrinsic signals." *Magn Reson Med* **33**(3): 452-9.
- Moore, T. and K. Armstrong (2003). "Selective gating of visual signals by microstimulation of frontal cortex." *Nature* **421**(6921): 370-3.
- Mort, D., R. Perry, et al. (2003). "Differential cortical activation during voluntary and reflexive saccades in man." *Neuroimage* **18**(2): 231-46.
- Mosso, A. (1881). *Über den Kreislauf des Blutes im menschlichen Gehirn*. Leipzig, von Veit.
- Munoz, D. (2002). "Commentary: saccadic eye movements: overview of neural circuitry." *Prog Brain Res* **140**: 89-96.
- Muri, R., M. Iba-Zizen, et al. (1996). "Location of the human posterior eye field with functional magnetic resonance imaging." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **60**(4): 445-8.
- Muri, R., A. Vermersch, et al. (1996). "Effects of single-pulse transcranial magnetic stimulation over the prefrontal and posterior parietal cortices during memory-guided saccades in humans." *J Neurophysiol* **76**(3): 2102-6.
- Mushiake, H., N. Fujii, et al. (1996). "Visually guided saccade versus eye-hand reach: contrasting neuronal activity in the cortical supplementary and frontal eye fields." *J Neurophysiol* **75**(5): 2187-91.
- O'Driscoll, G., S. Strakowski, et al. (1998). "Differences in cerebral activation during smooth pursuit and saccadic eye movements using positron-emission tomography." *Biol Psychiatry* **15**(44(8)): 685-9.
- O'Driscoll, G., A. Wolff, et al. (2000). "Functional neuroanatomy of smooth pursuit and predictive saccades." *Neuroreport* **11**(6): 1335-40.
- Ogawa, S., T. Lee, et al. (1990). "Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation." *Proc Natl Acad Sci U S A* **87**(24): 9868-72.
- Ogawa, S., D. Tank, et al. (1992). "Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: functional brain mapping with magnetic resonance imaging." *Proc Natl Acad Sci U S A* **89**(13): 5951-5.
- Oldfield, R. C. (1971). "The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory." *Neuropsychologia* **9**(1): 97-113.
- Orban, G., D. Fize, et al. (2003). "Similarities and differences in motion processing between the human and macaque brain: evidence from fMRI." *Neuropsychologia* **41**: 1757-1768.
- Orban, G., S. Sunaert, et al. (1999). "Human cortical regions extracting depth from motion." *Neuron* **24**: 929-940.
- Ott, D., S. Seidman, et al. (1992). "The stability of human eye orientation during visual fixation." *Neurosci Lett* **142**(2): 183-6.
- Paus, T. (1996). "Location and function of the human frontal eye field: a selective review." *Neuropsychologia* **34**: 475-483.
- Paus, T. (1996). "Location and function of the human frontal eye-field: a selective review." *Neuropsychologia* **34**(6): 475-83.
- Paus, T. and M. P. Castro-Alamancos, M (2001). "Cortico-cortical connectivity of the human mid-dorsolateral frontal cortex and its modulation by repetitive transcranial magnetic stimulation." *Eur J Neurosci* **14**(8): 1405-11.
- Paus, T., M. Kalina, et al. (1991). "Medial vs lateral frontal lobe lesions and differential impairment of central-gaze fixation maintenance in man." *Brain* **114**(Pt 5): 2051-67.
- Paus, T., S. Marrett, et al. (1995). "Extraretinal modulation of cerebral blood flow in the human visual cortex: implications for saccadic suppression." *J Neurophysiol* **74**(5): 2179-83.

- Paus, T., M. Petrides, et al. (1993). "Role of the human anterior cingulate cortex in the control of oculomotor, manual, and speech responses: a positron emission tomography study." J Neurophysiol **70**(2): 453-69.
- Penfield, W. and K. Welch (1951). "The supplementary motor area of the cerebral cortex." Arch. Neurol. Psychiatry **66**: 289-317.
- Petit, L. and M. Beauchamp (2003). "Neural basis of visually guided head movements studied with fMRI." J Neurophysiol **89**(5): 2516-27.
- Petit, L., V. Clark, et al. (1997). "Dissociation of saccade-related and pursuit-related activation in human frontal eye fields as revealed by fMRI." J Neurophysiol **77**(6): 3386-90.
- Petit, L., S. Dubois, et al. (1999). "PET study of the human foveal fixation system." Hum Brain Mapp **8**(1): 28-43.
- Petit, L. and J. Haxby (1999). "Functional anatomy of pursuit eye movements in humans as revealed by fMRI." J Neurophysiol **82**(1): 463-71.
- Petit, L., C. Orssaud, et al. (1996). "Functional anatomy of a prelearned sequence of horizontal saccades in humans." J Neurosci **16**(11): 3714-26.
- Petit, L., C. Orssaud, et al. (1993). "PET study of voluntary saccadic eye movements in humans: basal ganglia-thalamocortical system and cingulate cortex involvement." J Neurophysiol **69**(4): 1009-17.
- Petit, L., N. Tzourio, et al. (1995). "Functional neuroanatomy of the human visual fixation system." Eur J Neurosci **7**(1): 169-74.
- Pierrot-Deseilligny, C., F. Gray, et al. (1986). "Infarcts of both inferior parietal lobules with impairment of visually guided eye movements, peripheral visual inattention and optic ataxia." Brain **109**(Pt 1): 81-97.
- Pierrot-Deseilligny, C., I. Israel, et al. (1993). "Role of the different frontal lobe areas in the control of the horizontal component of memory-guided saccades in man." Exp Brain Res **95**(1): 166-71.
- Pierrot-Deseilligny, C., R. Muri, et al. (2002). "Cortical control of spatial memory in humans: The visuoculomotor model." Ann Neurol **52**(1): 10-9.
- Pierrot-Deseilligny, C., C. Ploner, et al. (2002). "Effects of cortical lesions on saccadic: eye movements in humans." Ann N Y Acad Sci **956**: 216-29.
- Pierrot-Deseilligny, C., S. Rivaud, et al. (1995). "Cortical control of saccades." Ann Neurol **37**(5): 557-67.
- Pierrot-Deseilligny, C., S. Rivaud, et al. (1995). "Cortical control of saccades." Ann Neurol **37**: 557-567.
- Pierrot-Deseilligny, C. G., B. R. Muri, et al. (1997). "Cerebral ocular motor signs." J Neurol **244**(2): 65-70.
- Ploner, C., S. G. Rivaud-Pechoux, BM, et al. (1999). "Errors of memory-guided saccades in humans with lesions of the frontal eye field and the dorsolateral prefrontal cortex." J Neurophysiol **82**(2): 1086-90.
- Purcell, E., H. Torry, et al. (1946). Physiol. Rev. **69**: 37.
- Rivaud, S., R. Muri, et al. (1994). "Eye movement disorders after frontal eye field lesions in humans." Exp Brain Res **102**(1): 110-20.
- Robinson, D. and A. Fuchs (1996). "Eye movements evoked by stimulation of frontal eye field." J Neurophysiol **32**: 637-648.
- Rosano, C., C. Krisky, et al. (2002). "Pursuit and saccadic eye movement subregions in human frontal eye field: a high-resolution fMRI investigation." Cereb Cortex **12**(2): 107-15.
- Rosano, C., J. A. Sweeney, et al. (2003). "The human precentral sulcus: chemoarchitecture of a region corresponding to the frontal eye fields." Brain Res **972**(1-2): 16-30.

- Rosen, B., R. Buckner, et al. (1998). "Event-related functional MRI: past, present, and future." Proc Natl Acad Sci U S A **95**(3): 773-80.
- Schall, J., V. Stuphorn, et al. (2002). "Monitoring and control of action by the frontal lobes." Neuron **36**(2): 309-22.
- Schiller, P. and I. Chou (1998). "The effects of frontal eye field and dorsomedial frontal cortex lesions on visually guided eye movements." Nat Neurosci **1**(3): 249-53.
- Schiller, P. and I. Chou (2000). "The effects of anterior arcuate and dorsomedial frontal cortex lesions on visually guided eye movements: 2. Paired and multiple targets." Vision Res **40**(10-20): 1627-38.
- Shi, D., H. Friedman, et al. (1998). "Deficits in smooth-pursuit eye movements after muscimol inactivation within the primate's frontal eye field." J Neurophysiol **80**(1): 458-64.
- Shulman, G., J. Fiez, et al. (1997). "Common bloodflow changes across visual tasks: II Decreases in cerebral cortex." J Cogn Neurosci **9**: 648-663.
- Snyder, L., A. Batista, et al. (1997). "Coding of intention in the posterior parietal cortex." Nature **386**(6621): 167-70.
- Snyder, L., A. Batista, et al. (1998). "Change in motor plan, without a change in the spatial locus of attention, modulates activity in posterior parietal cortex." J Neurophysiol **97**(5): 2814-9.
- Stanton, G., S. Deng, et al. (1989). "Cytoarchitectural characteristics of the frontal eye field in the macaque monkeys." J Comp Neurol **282**: 415-427.
- Sunaert, S., P. Van Hecke, et al. (1999). "Motion-responsive regions of the human brain." Exp Brain Res **127**: 355-370.
- Sweeney, J., M. Mintun, et al. (1995). "Positron emission tomography study of voluntary saccadic eye movements and spatial working memory." J Neurophysiol **75**: 454-468.
- Talairach, P. and J. Tournoux (1988). Co-planar Stereotactic Atlas of the Human Brain. New York, Thieme.
- Tehovnik, E., M. Sommer, et al. (2000). "Eye fields in the frontal lobes of primates." Brain Res **32**(2-3): 413-48.
- Ter-Pogossian, M., M. Phelps, et al. (1975). "A positron-emission transaxial tomograph for nuclear imaging (PETT)." Radiology **114**(1): 89-98.
- Thier, P. and R. Andersen (1998). "Electrical microstimulation distinguishes distinct saccade-related areas in the posterior parietal cortex." J Neurophysiol **80**: 433-440.
- Tian, J. and J. Lynch (1996). "Corticocortical input to the smooth and saccadic eye movement subregions of the frontal eye field in Cebus monkeys." J Neurophysiol **76**(4): 2754-71.
- Tian, J. and J. Lynch (1996). "Functionally defined smooth and saccadic eye movement subregions in the frontal eye field of Cebus monkeys." J Neurophysiol **76**(4): 2740-53.
- Tinsley, C. and S. Everling (2002). "Contribution of the primate prefrontal cortex to the gap effect." Prog Brain Res **140**: 61-72.
- Tootell, R., J. Mendola, et al. (1997). "Functional analysis of V3A and related areas in human visual cortex." J Neurosci **17**: 7060-7078.
- Tootell, R., J. Reppas, et al. (1995). "Functional analysis of the human MT and related visual cortical areas using magnetic resonance imaging." J Neurosci **15**: 3215-3230.
- Turner, R., D. Le Bihan, et al. (1991). "Echo-planar time course MRI of cat brain oxygenation changes." Magn Reson Med **22**(1): 159-66.
- Tusa, R. and D. Zee (1989). "Cerebral control of smooth pursuit and optokinetic nystagmus." Curr Neurol Ophthalmol **2**: 115-146.
- Tzourio-Mazoyer, N., B. Landeau, et al. (2002). "Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain." Neuroimage **15**(1): 273-89.

- Van Donkelaar, P., J. Lee, et al. (2000). "Transcranial magnetic stimulation disrupts eye-hand interactions in the posterior parietal cortex." J Neurophysiol **84**(3): 1677-80.
- Vanduffel, W., D. Fize, et al. (2001). "Visual motion processing investigated using contrast agent enhanced fMRI in awake behaving monkeys." Neuron **32**: 565-577.
- Vanduffel, W., D. Fize, et al. (2002). "Extracting the third dimension from motion: differences in human and monkey intraparietal cortex." Science **298**: 413-415.
- Vercher, J., G. Gauthier, et al. (1996). "Self-moved target eye tracking in control and deafferented subjects: roles of arm motor command and proprioception in arm-eye coordination." J Neurophysiol **76**(2): 1133-44.
- von Holst, E. and H. Mittelstadt (1950). "Das Reafferenzprinzip. Wechselwirkungen zwischen zentralem Nervensystem und Peripherie." Naturwissenschaften **37**: 464-475.
- Waespe, W. and V. Henn (1987). "Gaze Stabilisation in the primate. The interaction of the vestibulo-ocular reflex, optokinetic nystagmus and smooth pursuit." Rev Physiol Biochem Pharmacol **106**: 37-125.
- Watson, J., R. Myers, et al. (1993). "Area V5 of the human brain: Evidence from a combined study using positron emission tomography and magnetic resonance imaging." Cereb Cortex **3**: 79-94.
- Wilson, F., S. O'Scalaidhe, et al. (1993). "Spatial working memory." Science **260**: 1955-1958.
- Worsley, K. and K. Friston (1995). "Analysis of fMRI time-series revisited--again." Neuroimage **2**(3): 173-81.
- Zeki, S. (1990). The motion pathways of the visual cortex. UK, C Blakemore Ed. Cambridge University Press.
- Zeki, S., J. Watson, et al. (1991). "A direct demonstration of functional specialization in human visual cortex." J Neurosci **11**: 641-649.

Danksagung

Ich danke **Herrn Prof. Dr. med. H. Brückmann** für sein immer offenes Ohr und seine stets verlässliche und freundliche Unterstützung in allen Belangen der Promotion und des täglichen Arbeitslebens.

Besonderen Dank möchte ich an die langjährigen Leiter der fMRT Forschungsgruppe **Frau Prof. Dr. med. M. Dieterich** und **Herrn Prof. Dr. med. T.A. Yousry** richten, die mit ihrem fachlich-inhaltlichen und zeitlichen Engagement die Planung, Durchführung und Auswertung der Studie erst ermöglicht haben. Insbesondere im Stadium der Fertigstellung war die persönliche Rücksprache trotz der nun vollen Ordinarien-Terminkalender essentiell für die Interpretation der Ergebnisse.

Desweiteren danke ich meinen Kollegen der fMRT Forschungsgruppe **Herrn Dr. med. Gunther Fesl** und **Herrn Dr. rer. nat. Thomas Stephan** sehr herzlich für die nette und unkomplizierte Zusammenarbeit in Fragen der Durchführung und Auswertung, die nicht nur zur Bewältigung technischer Probleme unerlässlich war, sondern auch stets eine große Motivationshilfe.

Nicht zuletzt möchte ich mich herzlich bei **Herrn Dr. med. Klaus Seelos** für dessen unverzichtbare persönliche und organisatorische Unterstützung bedanken.

Lebenslauf**Vorname:** Stefanie Elisabeth Ingeborg**Name:** Müller-SchunkAdresse: Niederhedernstr.9
81375 München

Geburtsdatum: 28.10.1970

Geburtsort: München

Familienstand: ledig

Eltern: Dipl. Ing. Hans-Horst Müller
Dipl. Kfm. Ingeborg Müller-Schunk**Schullaufbahn:**

1976-1980 Grundschule Stockdorf

1980-1989 Otto von Taube Gymnasium Gauting

Juni 1989 Abitur (Note 1,4)

Studium:1989-1995 Studium der Humanmedizin
Ludwig-Maximilians-Universität München

November 1995 Ärztliche Prüfung (Gesamtnote 1,99)

Beruflicher Werdegang:1/1996-12/1997 Ärztin im Praktikum und Assistenzärztin
Institut für Röntgendiagnostik
Klinikum Rechts der Isar
Technische Universität München
Leiter: Univ. Prof. Dr. P. Gerhardt

- 1/1998-12/1998
Assistenzärztin
Chirurgische Klinik und Poliklinik
Klinikum Rechts der Isar
Technische Universität München
Leiter: Univ. Prof. Dr. J.R. Siewert
- 1/1999-12/2003
Assistenzärztin
Abteilung für Neuroradiologie
Klinikum Großhadern
Ludwig-Maximilians-Universität München
Leiter: Prof. Dr. H. Brückmann
- Seit 1/2004
Assistenzärztin
Neurochirurgische Klinik
Klinikum Großhadern
Ludwig-Maximilians-Universität München
Leiter: Univ. Prof. Dr. J.C. Tonn