

Kortikale Kartierung der zeitlichen Steuerung motorischer Tätigkeiten

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

doctor rerum naturalium
(Dr. rer. nat.)

genehmigt durch die
Fakultät für Naturwissenschaften der
Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

von Dipl.-Psych. Kai Lutz
geb. am 5. Mai 1971 in Mühlacker

Gutachter:

Prof. Dr. rer. nat. Lutz Jäncke

Prof. Dr. med. Thomas Münte

Prof. Michael Peters, PhD

eingereicht am: 26. Februar 2003

Verteidigung am: 24. Juni 2003

Meinen Großeltern gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	4
1.1	Darstellung der Problematik.....	4
1.1.1	Beispiele (Aufgaben, Tätigkeiten), Möglichkeiten der Störung	4
1.2	Konzepte und Paradigmen in der Motorikforschung	5
1.2.1	Untersuchung serieller Bewegungen.....	5
1.2.2	Bimanuale und hierarchische Kontrolle	8
1.2.3	Zeitliche Koppelung an externe oder interne Reize	12
1.2.4	Neuronale oder kybernetische Modelle.....	13
1.2.5	Zusammenfassung der Ergebnisse bisheriger Arbeiten	17
1.3	Die Suche nach dem biologischen Substrat	17
1.3.1	Der Erwerb neuer Reaktionsmuster	17
1.3.2	Die konditionierte Blinzelreaktion	19
1.3.3	Reflex und Willkür	20
1.3.4	Willkürliche Produktion von Zeitintervallen	22
1.3.5	Einschätzen von Zeitintervallen	28
1.3.6	Zusammenfassung der Ergebnisse bisheriger Arbeiten	32
1.4	Offene Fragen.....	36
2	Allgemeines zur eingesetzten Methode.....	38
2.1	Was wird gemessen?	38
2.1.1	Physikalische Grundlagen	39
2.1.2	Relaxationszeiten	41
2.2	Wie wird das Signal analysiert?	46
2.2.1	Datenvorverarbeitung.....	47
2.2.2	Statistische Analyse.....	57
3	Das Experiment „Transfer“: Produktion eines einhändig trainierten zeitlichen Musters mit der untrainierten Hand	60
3.1	Paradigma.....	61
3.2	fMRT-Parameter	63
3.3	Reizpräsentation und Aufnahme der Reaktionen.....	64
3.4	Beschreibung der VPn.....	64
3.5	Datenauswertung.....	64
3.5.1	Verhaltensdaten	64
3.5.2	Bildgebende Daten	65

3.6	Ergebnisse	66
3.6.1	Verhaltensdaten	66
3.6.2	Bildgebende Daten	67
3.7	Schlussfolgerungen	70
3.7.1	Aktivität des Cingulum	73
3.7.2	Rolle des Kleinhirns	75
3.7.3	Zusammenfassung	76
4	Das Experiment „RUST“: Regelmäßiges und unregelmäßiges signalgeführtes Tapping	78
4.1	Paradigma	79
4.2	fMRT-Parameter	81
4.3	Reizpräsentation und Aufnahme der Reaktionen	82
4.4	Beschreibung der VPn	82
4.5	Datenauswertung	82
4.5.1	Verhaltensdaten	82
4.5.2	Bildgebende Daten	83
4.6	Ergebnisse	84
4.6.1	Verhaltensdaten	84
4.6.2	Bildgebende Daten	86
4.7	Schlussfolgerungen	89
4.7.1	Schwierigkeit der beiden Bedingungen und Fehler beim Durchführen der Aufgabe	89
4.7.2	Kleinhirn	93
4.7.3	Lernen eines Timingmusters	95
4.7.4	Aufmerksamkeit auf einzelne Zeitpunkte oder auf die gesamte Aufgabendauer	99
4.7.5	Mit erfolgreicher Antizipation einhergehende Aktivität	101
4.7.6	Zusammenfassung	104
5	Das Experiment „RAUNZ“: Räumliche und zeitliche Kontrolle von Tappingsequenzen im Vergleich	106
5.1	Paradigma und statistische Auswertung	108
5.2	fMRT-Parameter	112
5.3	Reizpräsentation und Aufnahme der Verhaltensdaten	113
5.4	Beschreibung der VPn	114

5.5	Ergebnisse	114
5.5.1	Verhaltensdaten	114
5.5.2	Bildgebende Daten	114
5.6	Schlussfolgerungen	119
5.6.1	Schwierigkeit der Aufgaben	119
5.6.2	Oberflächen- und Tiefenstruktur	121
5.6.3	Mit der zeitlichen Organisation assoziierte Strukturen	123
5.7	Zusammenfassung	127
6	Zusammenfassung der Promotionsarbeit	128

Anhang

- I. Literaturliste
- II. Abkürzungsverzeichnis
- III. Quellcode des Stimulationsprogramms zum Experiment RUST
- IV. Quellcode des Stimulationsprogramms zum Experiment RAUNZ
- V. Händigkeitstest

1 Einleitung

1.1 Darstellung der Problematik

1.1.1 Beispiele (Aufgaben, Tätigkeiten), Möglichkeiten der Störung

Jedes Jahr kann man in Rio de Janeiro ein beeindruckendes Schauspiel erleben: die ganze Stadt feiert, Menschen tanzen durch die Straßen, bewegen sich zu lateinamerikanischen Rhythmen. Auf bunten Wagen sind leicht bekleidete Schönheiten zu bewundern, die nicht nur Arme und Beine, sondern anscheinend jedes Körperteil perfekt aufeinander abgestimmt zur Musik bewegen. Für alle scheint der gleiche Pulsschlag zu gelten, der Rhythmus des Sambas bestimmt jede menschliche Bewegung während der Karnevalszeit.

Was ist es, das die Menschen dazu bringt, unwillkürlich mit dem gehörten Rhythmus mitzugehen? Warum wirken die Tänzerinnen auf den Karnevalswagen und in den Straßen, trotz ihrer anscheinend perfekten oft mehrstündigen Synchronisationsleistung nicht hochkonzentriert und verbissen, sondern völlig entspannt, fröhlich und locker?

Man kann sich viele Aufgaben vor Augen führen, bei denen oftmals eine unglaubliche zeitliche Präzision erreicht wird, mit der Bewegungssequenzen durchgeführt werden. Nicht nur die oben erwähnten Schrittfolgen beim Tanzen, sondern auch der Schlag auf einen Tennisball, der sich mit etwa hundert Stundenkilometern auf den Spieler zu bewegt, kann eine Abweichung einer Zehntelsekunde kaum tolerieren, wenn der Return sein Ziel gut platziert erreichen soll. Verfehlt ein Skispringer den Zeitpunkt für einen Absprung auf dem Schanzentisch um einen winzigen Augenblick, so verkürzt sich sein Flug unweigerlich um einige Meter. Pianisten perfektionieren die Kraft und den Zeitpunkt, wann ein bestimmter Tastenanschlag erfolgen muss, in jahrelangem Training und schaffen es, mehr als halbstündige Partituren mit einer Zuverlässigkeit aus dem Gedächtnis wiederzugeben, die der laienhaften Wahrnehmung oftmals den Eindruck absolut identischer Reproduktion erweckt. Doch nicht nur die Geschicklichkeit von Sportlern oder Künstlern ist bewundernswert. Würde man die motorischen Aktionen und Reaktionen eines zufällig ausgewählten Zehntklässlers der Computerkid-Generation in seinem favorisierten Actionspiel psychophysikalisch auswerten, so könnte man sicherlich die meisten Ingenieure in Erstaunen versetzen ob der erbrachten Zuverlässigkeit und insbesondere der Flexibilität, mit der gesunde Menschen in der Lage sind, ihre Handlungen zu koordinieren. Welche Systeme sind dafür verantwortlich? Wie schafft es unser motorischer Apparat, die richtigen Agonisten und zugehörigen Antagonisten zu einem Zeitpunkt zu innervieren, der so genau bestimmt ist, dass die geforderte Aktion hochpräzise

abläuft und sogar flexibel auf die Bewegung externer Objekte angepasst werden kann? Die vorliegende Arbeit versucht zu ergründen, welche Areale des menschlichen Gehirns eine Rolle bei der zeitlichen Organisation von Bewegungen spielen.

1.2 Konzepte und Paradigmen in der Motorikforschung

Um den Bereich abzugrenzen, mit dem sich die vorliegende Arbeit beschäftigt, soll zunächst auf einige Konzepte der Motorikforschung eingegangen werden.

1.2.1 Untersuchung serieller Bewegungen

Eine mögliche Einteilung von Bewegungsformen, die sich schon in den oben erwähnten Beispielen abzeichnet, gründet sich auf die Beobachtung, dass einige Bewegungen aus Segmenten zusammengesetzt sind, die sich immer von neuem wiederholen. Dies ist z.B. beim Gehen, bei einfachen Schrittfolgen im Tanz, beim Morsen oder Bedienen einer Tastatur der Fall. Andere Bewegungen erfordern kontinuierliche Tätigkeit ohne klare Möglichkeit, die Bewegung zu segmentieren. Man stelle sich beispielsweise Betätigungen vor, bei denen ein Steuer an eine sich ständig verändernde Umwelt (Straße, Bobbahn, etc.) angepasst werden muss. Oder man denke daran, eine Fliege, ein bedrohliches Tier oder eine verdächtig aussehende Person mit dem Blick zu verfolgen, wobei die äußeren Augenmuskeln den Augapfel in möglichst glatten Bewegungen auf das Ziel ausgerichtet halten müssen. Die zuerst beschriebene Form der Bewegung, die aus wiederholten Segmenten zusammengesetzt ist, wird allgemein serielle Bewegung genannt, womit eine Serie definierter diskreter Bewegungen gemeint ist. Die zuletzt beschriebene Form hingegen ist eine kontinuierliche Bewegung.

Diese Unterscheidung bringt eine Reihe von weiteren Einteilungsmöglichkeiten auf anderer Ebene mit sich: zum Beispiel erfordern kontinuierliche Bewegungen, dass die Resultate der Muskelaktivität ständig mit den Umgebungsbedingungen abgeglichen und Veränderungen der Aktivität vorgenommen werden, um ein gewünschtes Ziel zu erreichen. Die Bewegung muss also unter ständiger Überwachung ablaufen und erfordert die Integration sensorischer Rückmeldung. Somit wird diese Form der Bewegung als Regelprozess angesehen, im Vergleich zu einem Steuerungsprozess, der keine Rückmeldung über das Resultat der Motorik erfordert, sondern entsprechend vordefinierter Parameter abläuft.

Diese Unterscheidung zwischen gesteuerten und geregelten Bewegungen erhält vor allem im Bereich des Bewegungslernens Bedeutung. Modelle des Bewegungslernens gehen allgemein davon aus, dass die Bedeutung sensorischer Rückmeldung im Verlauf des Lernprozesses abnimmt. Das heißt, die motorische Kontrolle geht von einem *geregelten (closed loop)* in

einen *gesteuerten (open loop)* Prozess über: der Lernende kann die Bewegung mit der Zeit „blind“ durchführen. Dabei werden *Bewegungsprogramme* aufgebaut (Keele, S. W. & Posner, M. I., 1968), die sowohl die Anzahl, als auch den zeitlichen Verlauf der Aktivierung von motorischen Einheiten zum Erreichen eines bestimmten Ziels von einem bestimmten Ausgangszustand festlegen. Solche Programme sind umso sinnvoller, je fester und unveränderlicher die Beziehung zwischen Ausgangszustand und Ziel ist. Sollen Ziele erreicht werden, die sich unvorhersagbar ständig ändern (wie dies bei kontinuierlichen Bewegungen der Fall ist), so ist von Bewegungsprogrammen kaum Nutzen zu erwarten.

Ein sehr einflussreiches Modell zum Lernen von sequentiellen Bewegungen wurde von R.A. Schmidt (1975) formuliert. Es beschreibt den Aufbau sogenannter *generalisierter motorischer Programme (GMP)*. Diese Programme beschreiben Bewegungen dadurch, dass Bewegungselemente mit einer bestimmten Abfolge (sequencing), zeitlicher Relation (relative timing) und Relation der produzierten Kräfte (relative forces) definiert werden. Die Ausführung desselben Programms kann in Bezug auf die beteiligten Muskelgruppen, absolute Dauer der Bewegung und absoluten Krafteinsatz variieren. Beispiele hierfür sind Schreibbewegungen, die mit unterschiedlichen Geschwindigkeiten, unterschiedlich großen Buchstaben und unterschiedlichen Extremitäten durchgeführt werden können, jedoch dabei immer invariante relative Zeitstrukturen, Kräfteverhältnisse und Abfolgen der beteiligten motorischen Elemente aufweisen. Das selbe Phänomen wird für Gehen bzw. Laufen festgestellt, wenn sich die absolute Geschwindigkeit verändert, jedoch die Phasenverhältnisse des Schrittzylusses weitgehend konstant bleiben und ebenso beim Klavierspielen, wenn das gleiche Stück in unterschiedlichen Lautstärken oder Geschwindigkeiten wiedergegeben wird. Insbesondere die Variation der Zeit, die für sequentielle Bewegungen in Anspruch genommen wird, ist Thema der vorliegenden Arbeit und wird daher im Folgenden noch eingehender betrachtet.

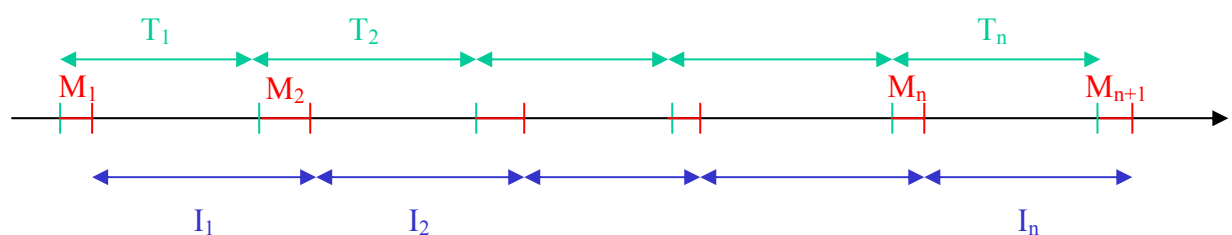
Auf der Suche nach der inneren Uhr I: Ursachen zeitlicher Ungenauigkeit

Schon im vorletzten Jahrhundert wurden Studien durchgeführt, in denen Versuchspersonen gebeten wurden, einen Hebel möglichst regelmäßig in einem Takt zu drücken, der zu Beginn des Experimentes durch einige Schläge eines Metronoms vorgegeben wurde (Stevens, L. T., 1886). Diese Aufgabe soll nach ihrer englischen Bezeichnung "continuation tapping" in dieser Arbeit Fortsetzungstapping genannt werden. Dabei sind verschiedene relativ robuste Phänomene zu beobachten. Zum einen schwanken die Reaktionszwischenzeiten (Inter-tap-intervalle, ITI) in einem „dauernden Zickzack“ nachdem die externe Führungsgröße (das

Metronom) entfernt wurde.. D.h. zwei aufeinanderfolgende Veränderungen in die gleiche Richtung sind sehr selten, oder mit anderen Worten: die Autokorrelation der ITIs mit der um einen Datenpunkt verschobenen selben Messreihe (lag 1) ist negativ. Zum anderen zeigen sich langsame Schwankungen der ITIs, oder ein linearer Trend des mittleren ITI.

Der zeitliche Bereich, in dem ITIs vorwiegend untersucht werden, liegt zwischen wenigen hundert Millisekunden bis ca. drei Sekunden. Wie Mates et al. (1994) beschreiben, steigt für längere Intervalle die Variabilität der ITIs in der Fortführungsphase deutlich an. Das Zentralnervensystem scheint in der Lage zu sein, eine Repräsentation von Zeitintervallen bis ca. 3000ms zu generieren. Werden die Intervalle länger, so treten Probleme auf, was auch von anderen Autoren berichtet und weiter unten noch genauer besprochen werden wird.

Von einem theoretischen Standpunkt aus betrachtet, erscheint es sinnvoll anzunehmen, dass die Aufgabe, regelmäßig eine Taste zu drücken, zumindest zwei verschiedene Prozesse beansprucht: Zum einen wird ein innerer Zeitgeber entscheiden, wann ein Tastendruck erfolgen soll, und zum anderen wird die stattfindende motorische Aktion unterschiedlich lange Zeit in Anspruch nehmen. Hier existieren also zwei Fehlerquellen, die beide zu einer



Variation der ITIs beitragen.

Abb. 1: Veranschaulichung von zwei hypothetischen Varianzquellen beim sequentiellen Fingertapping: T (grün): Intervalle zwischen den Zeitgeberkommandos; I (blau): Inter-tap-intervalle; M (rot): Zeit, die zur motorischen Implementation benötigt wird.

Ein solches Zwei-Ebenen-Modell der zeitlichen Steuerung wurde von Wing und Kristofferson (1973) beschrieben. Darin ist impliziert, dass die beobachtbaren ITIs sich zusammensetzen aus den Intervallen zwischen zwei aufeinanderfolgenden Zeitgeberkommandos und den Reaktionsverzögerungen in der Form: $I_n = T_n + M_{n+1} - M_n$

Nimmt man in diesem Modell an, dass die Intervalle T und M unkorreliert sind, und dass die Varianz von I mit zunehmender Anzahl konstant bleibt, so folgt nach Wing (1973) mathematisch, dass die Autokovarianz von I mit lag 1 negativ ist (d.h. benachbarte ITIs abwechselnd kurz und lang sind). Inhaltlich gesprochen, können die Phänomene, die beim Fortsetzungstapping zu beobachten sind, durch die Annahme der beiden besagten

unabhängigen Fehlerquellen erklärt werden. Eine ausführliche Beschreibung und Erweiterung des Wing – Kristofferson Modells ist bei Vorberg & Wing (1984) nachzulesen.

1.2.2 Bimanuale und hierarchische Kontrolle

Der Weltrekord im Computertastschreiben wurde im Jahr 2000 in Budapest aufgestellt und beträgt über 800 fehlerfreie Anschläge pro Minute bei einer Textabschrift von einer halben Stunde Länge. Um eine solche Leistung zu erbringen, müssen nicht nur einzelne Aktionen mit einer Hand in die richtige Reihenfolge gebracht werden, sondern es müssen beide Hände koordiniert werden. Beide Hände sind ihrerseits zwar ähnlich, aber nicht identisch aufgebaut innerviert und kontrolliert.

Ein Problem der bimanualen Kontrolle besteht darin, dass üblicherweise unterschiedliche strukturelle Randbedingungen der motorischen Systeme für die linke und rechte Hand eine Koordination erschweren (Heuer, H, 1994). Beispielsweise neigen Rechtshänder dazu, beim Öffnen einer Flasche, diese mit der linken Hand zu halten und mit der rechten den Verschluss abzdrehen. Somit weisen sie der dominanten Hand eine mikrometrische Bewegung (klein und schnell), der subdominanten Hand eine makrometrische Bewegung (groß und langsam) zu (Guiard, Yves, 1987), was möglicherweise auf hirnanatomische Grundlagen zurückzuführen ist, wobei sich jedoch noch kein wirklich klares Bild über neurobiologische Ursachen von Handpräferenz herauskristallisiert hat (Amunts, K. et al., 1996; Amunts, K., Schmidt-Passos, F., Schleicher, A., & Zilles, K., 1997; Amunts, K., Jancke, L., Mohlberg, H., Steinmetz, H., & Zilles, K., 2000).

Möchte man Bewegungen untersuchen, die eine koordinierte Aktivität unterschiedlicher Gliedmaßen erfordern, muss man berücksichtigen, dass möglicherweise das gleiche GMP mit unterschiedlichen Parametern durchgeführt wird, weil eine solche unterschiedliche Parametrisierung durch intrinsische Eigenschaften des motorischen Systems nahegelegt wird. Dennoch scheint es klar, dass nicht nur Unterschiede zwischen den motorischen Systemen, z.B. der rechten und linken Hand, zu Problemen der bimanualen Koordination beitragen, sondern dass auch generelle strukturelle Beschränkungen existieren, die eine gleichzeitige Durchführung verschiedener Zielbewegungen nur bis zu einem gewissen Schwierigkeitsgrad erlauben. Beispielsweise scheint es gesunden Probanden nahezu unmöglich zu sein, gleichzeitig mit einer Hand einen Kreis und mit der anderen ein Dreieck in die Luft zu zeichnen. Nur wenn spezielle zeitliche Strukturen gewählt werden (wie ein voller Kreis pro Seite des Dreiecks), werden zufriedenstellende Ergebnisse erzielt. Dies deutet darauf hin, dass es eher der zeitliche als der geometrisch-räumliche Aspekt der Bewegungen ist, der eine Koordination der beiden Hände so schwierig macht (Heuer, H, 1994). In diesem

Zusammenhang ist von Interesse, in welcher Beziehung räumliche und zeitliche Aspekte einer Bewegung zueinander stehen. Jedoch scheint sich bis heute keine allgemein anerkannte Position durchgesetzt zu haben, die eine solche Beziehung systematisch beschreibt (Heuer, H, 1994; Viviani, P. & Cenzato, M., 1985; Viviani, P. & Terzuolo, V, 1980; Wann, J., Nimmosmith, I., & Wing, A. M., 1988). Solche Alltagsbeobachtungen wie die soeben beschriebenen Probleme beim gleichzeitigen Zeichnen unterschiedlicher Figuren legen die Vermutung nahe, dass eine zeitliche Koppelung der beiden Hände die gleichzeitige Produktion unterschiedlicher zeitlicher Strukturen verhindert und die Probleme bei der gleichzeitigen Produktion unterschiedlicher geometrischer Formen eine Konsequenz daraus sind.

Beim Durchführen von Sequenzen diskreter Bewegungen hat die zeitliche Struktur im Vergleich zu den sich ständig wiederholenden und relativ einfachen anderen Bewegungselementen (z.B. Kraft und Abfolge der Muskelgruppen) ein großes Gewicht. Daher sind insbesondere serielle Bewegungen untersucht worden, wenn es um die Frage nach der zeitlichen Organisation von Bewegungen geht. Auch die Frage ob eine integrierte zeitliche Steuerung von Bewegungen unterschiedlicher Extremitäten existiert, wurde vorwiegend durch die Betrachtung der Leistung in Fingertapping-Aufgaben untersucht.

Auf der Suche nach der inneren Uhr II: gibt es mehrere Rhythmusgeneratoren?

Die oben erwähnten Paradigmen zu Fingertapping lassen sich natürlich nicht nur auf eine Hand anwenden, sondern es stellt sich auch die Frage, wie die Leistung jeder Hand beeinflusst wird, wenn zwei isochrome Tappingaufgaben gleichzeitig ausgeführt werden sollen. Klapp (1985) führte eine Serie von Experimenten durch, in der die Kombination unterschiedlicher Rhythmen miteinander untersucht wurde. Dabei werden einfache Rhythmen von Polyrhythmen unterschieden. Bei einfachen Rhythmen kann das Intervall der einen Hand als Grundintervall für die andere Hand betrachtet werden, das zweite Intervall ist ein ganzzahliges Vielfaches des ersten (z.B. 1:2 oder 1:3, d.h. auf 2 bzw. 3 Schläge der Führungshand erfolgt ein Schlag der anderen Hand). Bei Polyrhythmen hingegen ist das Grundintervall nicht durch einen der beiden Rhythmen definiert, sondern durch den größten gemeinsamen Teiler der Periodendauern. Es überrascht nicht, dass die Leistung beim Tappen von Polyrhythmen im Vergleich zu einfachen Rhythmen sprunghaft abnimmt. Die Genauigkeit der Produktion von Polyrhythmen kann nach Deutsch (1983) in etwa entsprechend der Anzahl der Grundintervalle geordnet werden, die für einen vollständigen

Zyklus benötigt wurden (z.B. 15 für einen 5:3 Rhythmus, 20 für einen 5:4 Rhythmus u.s.w.). Die Aufteilung von Polyrhythmen in Grundintervalle lässt sich am besten in einer Abbildung veranschaulichen:

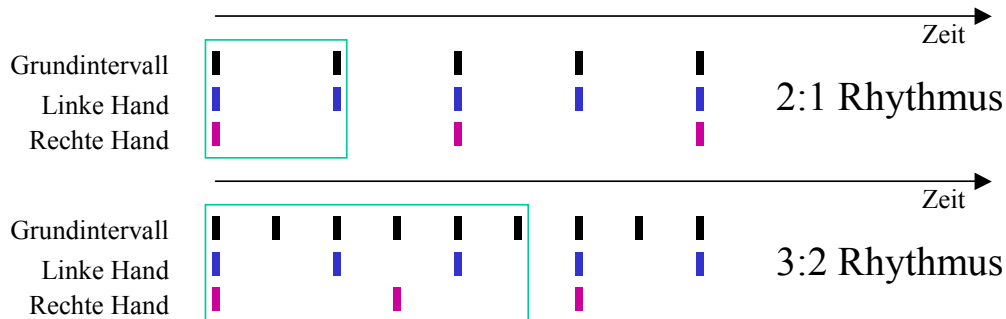


Abb. 2: Die Anzahl der Teilintervalle, die benötigt werden, bis ein vollständiger Zyklus (grüner Kasten) eines bimanualen Rhythmus erreicht ist, ist das Produkt aus der Anzahl der Schläge mit der einen und der anderen Hand.

Es scheint also, als ob ein einzelnes Intervall für die Produktion von einfachen sowie Polyrhythmen auf verschiedene Weise kombiniert wird, wobei die höhere Schwierigkeit der Polyrhythmen aufgrund der höheren kognitiven Schwierigkeit bei der Kombination des Grundintervalls zu den gewünschten Rhythmen zustande kommt.

Verschiedene Verhaltensexperimente deuten also darauf hin, dass die Schwierigkeit, einen bestimmten Rhythmus zu generieren, in erster Linie durch die Art des Rhythmus bestimmt wird, und die Frage, ob eine oder zwei Hände dazu verwendet werden sollen, einen geringeren Einfluss auf die Schwierigkeit hat. Dennoch steht außer Frage, dass ein solcher Einfluss besteht. Sollte zum Beispiel mit einer Hand synchron zu einem visuell oder einem akustisch dargebotenen Rhythmus geschlagen werden, war nach Klapp (1985) die Leistung geringfügig besser, als wenn zwei Hände gleichzeitig für das Schlagen des Rhythmus verwendet wurden (eine dem akustischen und eine dem visuellen Signal zugeordnet). Der Leistungsunterschied war aber bei weitem nicht so groß wie zwischen einfachen und Polyrhythmen.

Eine interessante Beobachtung machten jedoch Franz et al. (1996). Sie untersuchten Patienten, die aufgrund einer unilateralen Kleinhirnläsion beim isochronen Tappen mit der ipsilateralen Hand eine erhöhte Variabilität zeigten. Die Patienten schnitten besser ab, wenn sie gleichzeitig zur Hand auf der geschädigten Seite auch die andere Hand benutzten. Die Varianz der ITIs der Patienten wurde entsprechend dem Wing-Kristofferson-Modell aufgeteilt in eine zentrale Komponente (für die ein innerer Zeitgeber verantwortlich ist) und eine

Komponente die durch motorische Implementation verursacht wird. Die Autoren stellten fest, dass der Unterschied in der Varianz auf die zentrale Zeitgeberkomponente zurückzuführen war.

Eine vergleichbare Beobachtung wurde daraufhin auch an gesunden Probanden in ähnlicher Form gemacht: die zentrale Komponente der zeitlichen Variabilität in einer Fortführungs-Tappingaufgabe verringerte sich, wenn anstelle von nur einer Hand beide Hände verwendet wurden (Helmuth, L. L. & Ivry, R. B., 1996). Helmuth & Ivry (1996) interpretieren die Daten als Anzeichen dafür, dass zwei unabhängige Zeitgeber für die Aktionen der linken und rechten Hand eingesetzt werden. Der Vorteil bimanualen Tappens entsteht demnach dadurch, dass zeitliche Koppelung zu einem zentralen Flaschenhals führt, der zentrale motorische Kommandos auf eine bestimmte Anzahl pro Zeiteinheit limitiert. Dieser Flaschenhals könnte zwei für die Extremitäten verschiedene Zeitgebersignale integrieren und daraus ein präziseres, für beide Extremitäten verwendetes, Kommando generieren. Entsprechend der Ergebnisse von Franz (Franz, E. A., Ivry, R. B., & Helmuth, L. L., 1996) sollten die beiden Prozesse der Zeitgebung und der zeitlichen Kopplung durch Integration auf unterschiedliche neuronale Systeme zurückgreifen. Es scheint also einiges dafür zu sprechen, dass für unterschiedliche Extremitäten jeweils eine unabhängige Möglichkeit besteht, Bewegungen zu timen (Ivry, R. B., Spencer, R. M., Zelaznik, H. N., & Diedrichsen, J., 2002).

Ob allerdings auch perzeptive und motorische Systeme mit unterschiedlichen Zeitgebern arbeiten, scheint nach allen Daten, die derzeit vorliegen, eher fraglich. Es gibt im Gegenteil Hinweise (Ivry, R. B. & Hazeltine, R. E., 1995) darauf, dass zumindest die gleiche Art von Timer für motorische und perzeptive Aufgaben eingesetzt wird. In einer experimentellen Serie ließen Ivry und Kollegen ihre VPn Aufgaben bearbeiten, bei denen Intervalle zu beurteilenden oder zu reproduzierenden waren, die zwischen 325 und 550 variiert wurden. Die ITIs in einer Reproduktionsaufgabe wurden im Hinblick darauf analysiert, wie stark deren Varianz mit dem Betrag der verlangten ITIs ansteigt. Über eine Regressionsanalyse und Interpolation auf die vorhergesagte Varianz bei $ITI = 0$ ms (Schnittpunkt der Regressionsgeraden mit der Ordinate) wurde die Varianz in einen stationären Anteil, der als unabhängig von der Intervalldauer gilt, und einen ITI-abhängigen Anteil aufgeteilt. Zusammengefasst waren die Steigungen und die stationären Anteile der Varianz der Reproduktionsleistung bei perzeptiven und bei motorischen Aufgaben sehr ähnlich, was auf einen gemeinsamen oder zumindest gleichartigen Mechanismus schließen lässt. In einem späteren Kapitel werden Beobachtungen zur Sprache kommen, die versuchen, biologische Systeme zur Produktion und Perzeption von Zeitintervallen zu identifizieren. Auch diese

Herangehensweise erlaubt es, Schlussfolgerungen über die Existenz von einem gemeinsamen, oder zwei getrennten Systemen für die beiden Funktionen zu ziehen.

1.2.3 Zeitliche Koppelung an externe oder interne Reize

Eine weitere Frage ist, ob die beiden oben erwähnten unabhängigen Prozesse der motorischen Implementation und des inneren Zeitgebers auch dann noch als unabhängig betrachtet werden können, wenn die Tappingaufgabe unter zu Hilfenahme eines externen Schrittmachersignals (Metronom, Lichtblitze, o.ä.) durchgeführt wird. Das externe Signal eröffnet die Möglichkeit, Abweichungen vom gewünschten Zeitpunkt zu bestimmen und Mechanismen zur Fehlerkorrektur einzuführen. Die Dauer der motorischen Implementation könnte die Länge der Zeitgeberintervalle beeinflussen, oder andersherum könnten Fluktuationen des Zeitgebers durch Veränderungen der Implementationszeit ausgeglichen werden. Um die Unabhängigkeitsannahme aufrechtzuerhalten, dürfte die Fehlerkorrektur nur einen der beiden Prozesse beeinflussen. Es scheinen zur Zeit keine Daten vorzuliegen, die entscheiden, auf welcher der beiden Ebenen eine Fehlerkorrektur vorgenommen wird. Das von Vorberg & Wing (1984) beschriebene erweiterte Wing-Kistofferson-Modell nimmt eine lineare Rückkoppelung des Synchronisationsfehlers (bestimmt durch die Abweichung des Tastzeitpunktes zum Stimuluszeitpunkt) auf das nächste Zeitgeberintervall an. Das bedeutet, das nächste Zeitgeberintervall wird verkürzt, wenn der Tastzeitpunkt nach dem Stimulus festgestellt wurde und es wird verlängert, wenn der Stimulus nach dem Tastendruck wahrgenommen wurde. Diese Annahme, dass das folgende Zeitgeberintervall und nicht die Geschwindigkeit der motorischen Implementationsprozesse beeinflusst werden, ist sicherlich intuitiv einleuchtend.

Die Frage, ob externe Reize vorliegen, die dazu dienen, die eigenen Bewegungen zu synchronisieren, ist in mancherlei Hinsicht vergleichbar mit dem Konzept der open- vs. closed-loop Bewegungskontrolle. Man stelle sich einen Tänzer vor, der die Aufgabe hat, eine bestimmte Schrittfolge im 4/4 Takt zu tanzen, oder einen Klavierspieler, der ein Musikstück mit einer festgelegten Geschwindigkeit spielen soll. Der Tänzer wird seine Schritte an rhythmischen Elementen der Musik ausrichten – wenn passende Musik gespielt wird. Der Klavierspieler kann sich an einem Metronom orientieren, dessen Klicken mit dem Klang der Klaviersaiten synchron sein sollte. Solche externen Reize können als Feedback aufgefasst werden, wobei sich die Fehlergröße aus dem Abgleich des externen Signals mit dem selbst produzierten Signal, also Zeitpunkt des Schrittes (vermittelt über Somatosensorik des Fußes) oder des Tastenanschlags (vermittelt über Somatosensorik der Finger und auditorische Wahrnehmung), ergibt. Der Begriff „*internes Timing*“ wird in der vorliegenden Arbeit als

Beschreibung der Fähigkeit verwendet, die richtige Zeit zu bestimmen, zu der gehandelt werden muss, und die Handlung dann so zu initiieren, dass eine Abweichung zu einem externen Signal – falls es gegeben wird – möglichst gering ist. „*Timen*“ soll die Tätigkeit benennen, die zu einem korrekten internen Timing führt. Für diese beiden Begriffe existieren keine einfach auszudrückenden deutschen Umschreibungen, weshalb sie sich auch in der deutschsprachigen Literatur eingebürgert haben.

1.2.4 Neuronale oder kybernetische Modelle

Hinweise auf die Interaktion von Mechanismen, die bestimmen, wann eine Taste gedrückt wird, lassen sich nicht nur indirekt aus Verhaltensdaten ableiten. Es existieren ebenso Bestrebungen, neuronale Mechanismen bzw. Informationssysteme zu identifizieren, die an zeitlicher Organisation von Bewegungen beteiligt sein könnten, und diese dann am Organismus selbst zu untersuchen. In welche Richtung die Forschungsarbeit dabei geht – ob versucht wird, funktionelle Modelle aufzustellen, die dann an realen Substraten überprüft werden, oder andersherum, Eigenschaften von lebendem Gewebe als Ausgangspunkt für Spekulationen über dessen Funktion herangezogen werden – lässt sich nicht immer klar unterscheiden. Der nächste Abschnitt soll einen Einblick in Arbeiten geben, die sich mit der Frage beschäftigen haben, auf welche Weise und mit Hilfe welcher Strukturen das menschliche Gehirn seinen Eigentümer in die Lage versetzt, diskrete Aktionen zu timen.

Zunächst ist interessant, dass die Annahme einer Struktur, die explizit für die Herstellung von Zeitintervallen (einem internen Timer) sorgt, nicht notwendig ist, um zeitlich koordiniertes Verhalten zu erklären. Insbesondere wenn versucht wird abzuschätzen, wie weit ein Ereignis zurückliegt, oder wann es eintreffen wird, sind sogenannte "ortsbasierte" Strategien (Friedman, William-J, 1993) vorherrschend, wenn der Abstand im Bereich von mehr als einigen Stunden liegt. Das heißt, die Zeit wird dadurch abgeschätzt, dass verglichen wird, ob ein kritisches Ereignis vor oder nach einem bekannten anderen Ereignis stattfindet oder stattgefunden hat (z.B.: "noch dreimal schlafen gehen...", oder: "es ist jetzt drei Wochen her, denn es war, als die Schulferien begonnen haben"). Zeit ist auf diese Weise als eine Information auf einer Ordinalskala zu betrachten. Um die Information auf einer Intervallskala zu erheben, ist nach diesen Theorien des "timing-without-a-timer" zusätzliche kognitive Anstrengung nötig, z.B. um regelmäßig wiederkehrende Ereignisse (Mondphasen, Sonnenuntergänge, etc.) zu zählen. Obwohl sicher scheint, dass solchen Strategien beim Einschätzen von Zeitdauern zurückliegender Ereignisse eine wichtige Rolle zukommt, ist unklar, ob ortsbasierte Strategien von Bedeutung sind, wenn es darum geht, Zeiten im Millisekundenbereich zu beurteilen, also auf einer Skala, die für motorische Systeme relevant

ist. Zwar existieren Modelle, die beispielsweise den Vorgang des Maschineschreibens beschreiben, ohne dass dazu eine Zeitgeberstruktur vonnöten wäre (z.B. Rumelhart, D. E. & Norman, D. A., 1982). Jedoch verlangen die meisten Modelle zu motorischer Kontrolle einen Zeitgeber auf Intervall- oder sogar Verhältnisskalenniveau (z.B. Schmidt, R. A., 1980).

Skalare Zeitgeber und Oszillatoren

Ein Modell zur Beschreibung, wie eine innere Uhr arbeiten könnte, liefern Allan & Gibbon (1991). Sie propagieren ein skalares Timingmodell mit drei Stufen: eine Zeitgeberstufe, eine Gedächtnisstufe und eine Entscheidungsstufe, die unabhängig voneinander verändert werden können. Die Zeitgeberstufe dient dazu, objektive Zeit in eine innere Repräsentation dieser Zeit umzuwandeln. Dazu dient ein oszillatorischer Prozess, der in regelmäßigen Abständen einen Puls produziert. Ein Akkumulator dient dazu, die produzierten Pulse zu zählen und somit eine kontinuierlich wachsende Repräsentation einer subjektiven Zeit zu generieren. Diese subjektive Zeit wird in der Gedächtnisstufe gespeichert und dieser Speicherinhalt wird später mit einer anderen inneren Zeitrepräsentation verglichen, um Entscheidungen zu fällen.

Auch Killeen & Fetterman (Killeen, P. R. & Fetterman, J. G., 1988; Killeen, P. R. & Fetterman, J. G., 1993) gehen von einem regelmäßig oszillierenden Prozess als Grundlage für die Zeitschätzung aus. Allerdings besitzt der Zeitgeber in deren Modell im Gegensatz zu Allan's Modell keine skalaren Eigenschaften, sondern die Oszillationen als Grundquanten der Zeitschätzung werden als variabel betrachtet. Die Autoren nehmen an, dass die Oszillationen sich proportional zur Länge des einzuschätzenden Intervalls verändern lassen, was eine Prozessoptimierung bzw. eine Fehlerminimierung mit sich bringen würde.

Treisman et al. (1990) entwickelten ein Modell, welches eine Besonderheit der menschlichen Zeitwahrnehmung zu berücksichtigen versucht. Trotz zuverlässiger Einschätzung der Geschwindigkeit mit der ein Musikstück gespielt wird, kommt es vor, dass menschliche Beobachter die Gesamtdauer sehr unterschiedlich einschätzen, je nachdem ob das Stück als interessant oder als langweilig empfunden wird (Treisman, M., 1993). Um dieses Phänomen zweier parallel wahrnehmbarer Zeitachsen zu erklären, nehmen Treisman et al. (1990; 1994) einen oszillatorischen Prozess an, der mit einer festen Frequenz eine Grundlage für die Zeitschätzung frei von Interferierenden Einflüssen legt. Zusätzlich nimmt das Modell eine Kalibrierungseinheit an, die entsprechend kognitiver Randbedingungen die wahrgenommene Zeit verkürzen oder ausdehnen kann.

Ein Modell von Miall (Miall, R. C., 1989) erklärt die Speicherung von internalen Repräsentationen der Zeit mit Hilfe einer Perzeptron Lernregel. Auch hier sind Oszillatoren

nötig, aber diesmal wird von einer Reihe unterschiedlich schnell oszillierender Neurone ausgegangen. Das Codieren eines 180ms Intervalls z.B. könnte dadurch geschehen, dass ein Oszillator mit einer Periodenlänge von 5 ms, einer mit 8 ms und einer mit 9 ms miteinander kombiniert werden. Wenn diese drei Oszillatoren einmal phasensynchronisiert werden, sind sie nach 360 ms (kleinstes gemeinsames Vielfaches) zum nächsten mal wieder synchron. Unterschiedliche Intervalle könnten dann durch unterschiedliche Kombinationen aus einem Set solcher Oszillatoren gelernt werden. Als Resultat wäre ein Neuronales Netz denkbar, welches Inputs mittels der Einstellung bestimmter Synapsengewichte in einer Zwischenschicht (in der die Oszillatoren zu suchen sind) bestimmten Outputs (neuronalen Repräsentationen der Zeit) zuordnet, also einem Perzeptron gleichkommt.

In gewisser Hinsicht vergleichbar ist ein Modell von Ernst Pöppel (1997). Es geht davon aus, dass der Wahrnehmungsapparat bei der Beurteilung von regelmäßig wiederkehrenden diskreten Ereignissen (Rhythmen, bzw. Intervallen) sich auf einen Oszillator stützt, der mit etwa 30-40Hz arbeitet. Hierarchisch daran angekoppelt ist ein Mechanismus, der zeitliche Integration der Oszillationen in einem Bereich von 2–3 s vornehmen kann. Eine solche hierarchische Koppelung zweier unabhängiger Prozesse geht nicht von einer linearen Beziehung zwischen Fehlern in der Zeitschätzung und Dauer des zu schätzenden Intervalls aus und bezieht Intervalle, die länger als 2-3 s sind, explizit in seinen Geltungsbereich mit ein. Pöppel untermauert sein Modell anhand empirischer Daten unter anderem mit der Beobachtung, dass zeitliche Ordnungsschwellen unabhängig von der Modalität etwa bei 30 ms liegen. Das heißt, die Reihenfolge von Ereignissen, die weniger als 30 ms voneinander getrennt sind, kann nicht zuverlässig bestimmt werden. Weitere Hinweise auf die Oszillation mit 30 Hz leitet Pöppel aus der Verteilung von Reaktionszeiten unter stationären Bedingungen ab: Obwohl insgesamt die Verteilung von Reaktionszeiten grob normalverteilt ist, zeigen sich in kleinerem Maßstab lokale Häufigkeitsmaxima mit abwechselnden Zeiten, in denen häufig reagiert wird und Zeiten, die selten als Reaktionszeit auftreten (Pöppel, E. & Logothetis, N., 1986). Die Einbrüche in der Häufigkeit der Reaktionszeit treten in etwa alle 30ms auf, wie in Abbildung 3 zu sehen ist.

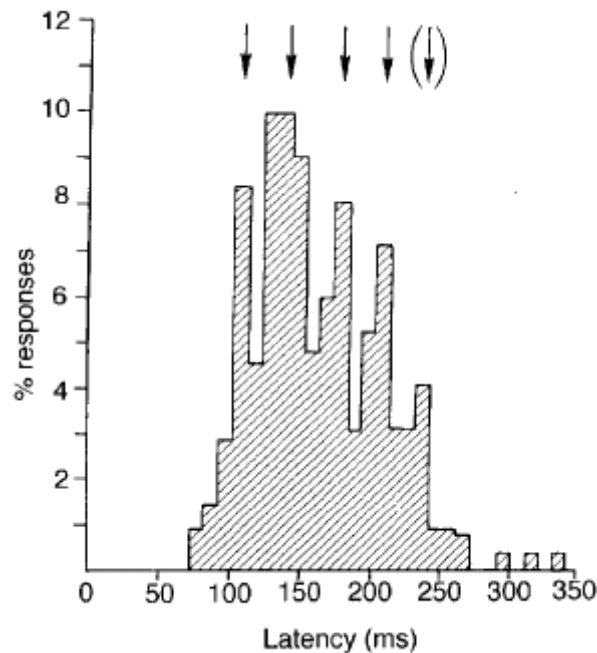


Abb. 3: Verteilung von Reaktionslatenzen bei Blickbewegungen (nach Pöppel & Logothetis, 1986). Die Zeiten zu denen weniger häufig reagiert wurde liegen 30 – 40 ms auseinander.

Schließlich weist Pöppel darauf hin, dass die Oszillationen im auditorisch evozierten Potential von etwa 30-40Hz offensichtlich als neuropsychologisches Korrelat zu der Fähigkeit betrachtet werden können, ein Perzept eines Ereignisses zu generieren (Schwender, D., Madler, C., Klasing, S., Peter, K., & Poppel, E., 1994). Diese Oszillationen verschwinden unter Narkose, wobei die Patienten nach dem Aufwachen für gewöhnlich den Eindruck berichten, es sei während der Narkose keine Zeit vergangen. Die Integration dieser seriell geordneten Ereignisse in "Wahrnehmungseinheiten" soll mit Hilfe eines unabhängigen Mechanismus stattfinden. Aus der Tatsache, dass zeitliche Einheiten bis 3s in Tappingparadigmen recht gut verarbeitet werden, jedoch im Bereich etwas darüber meist ein deutlicher Einbruch der Leistung (Variablere und zu kurze ITIs) zu sehen ist, schließt Pöppel analog zu Fraisse (1984), dass Menschen zur Wahrnehmung von Intervallen bis 3s fähig sind, längere Intervalle werden geschätzt. Weitere Indizien für die Integration von Ereignissen über einen Zeitraum von 3s zu bewussten Einheiten finden sich z.B. bei der Betrachtung von zweideutigen Figuren. Wenn beide Bedeutungen etwa gleich wahrscheinlich sind, wie z.B. beim Neckerwürfel alternieren die wahrgenommenen Eindrücke in regelmäßigen Abständen von etwa 3 s.

Ein weiteres Modell, welches sich in erster Linie an Eigenschaften biologischer Systeme und den sich daraus ergebenden Möglichkeiten orientiert, wurde von Moore und Kollegen (1989; Berthier, N. E., Barto, A. G., & Moore, J. W., 1991) beschrieben. Im Gegensatz zu den vorgenannten Modellen nimmt das sogenannte VET Modell ("mapping associative values

onto action based on expectancies about time") keinen oszillatorischen Prozess an, sondern geht davon aus, dass der grundlegende Zeitgebermechanismus aus einer Kombination aus Leitungsverzögerung und Koinzidenzdetektoren aufgebaut ist. Ebenso wie das beschriebene Modell von Miall beinhaltet das VET Modell ein Neuronales Netzwerk, welches über Zwischenschichten als Output eine neuronale Repräsentation der Zeit ermittelt. Dieses Modell ist insbesondere im Hinblick auf die Frage entwickelt worden, wie die zeitliche Steuerung der konditionierten Blinzelreaktion bei Kaninchen vonstatten geht. Diese Reaktion ist bis Mitte der neunziger Jahre unter verschiedenen Blickwinkeln intensiv untersucht worden und wird später noch genauer besprochen werden. Das VET Modell ist in diesem Zusammenhang auch auf seine biologische Plausibilität sicherlich das am besten überprüfte, hat allerdings auch einen relativ eingeschränkten Geltungsbereich, da seine Übertragbarkeit auf andere Aktionen als die konditionierte Blinzelreaktion zwar theoretisch denkbar ist, aber kaum geprüft wurde.

1.2.5 Zusammenfassung der Ergebnisse bisheriger Arbeiten

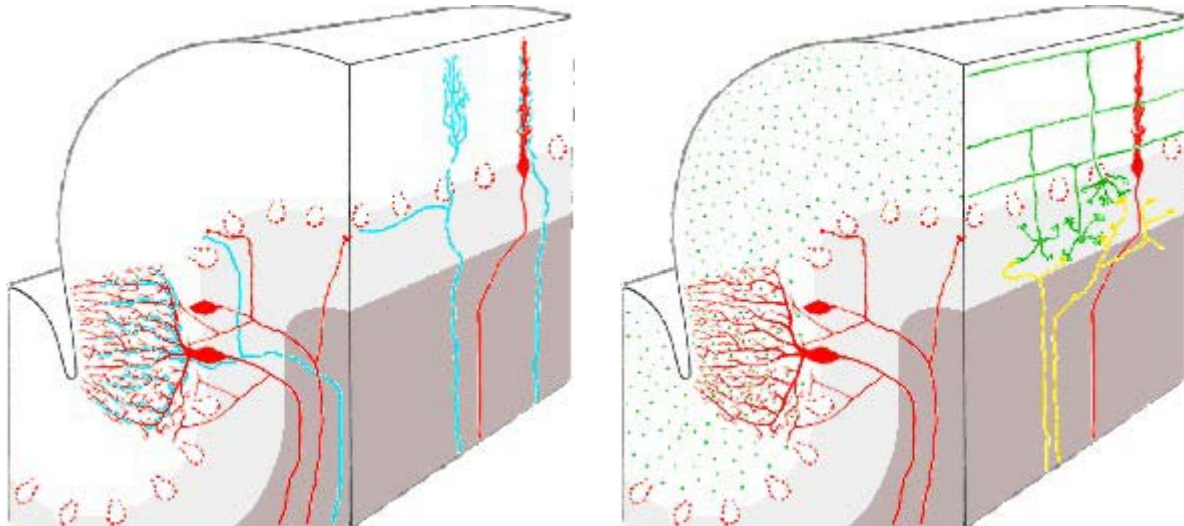
Studien, die Leistungen in motorischen Aufgaben auf ihre zeitliche Präzision hin analysieren, legen insgesamt den Schluss nahe, dass ein integrierter Zeitgeber existiert, der in der Lage ist, Zeitpunkte im Bereich von bis zu etwa drei Sekunden zu bestimmen, zu denen eine bestimmte Aktion durchgeführt werden soll. Einiges deutet darauf hin, dass dieser Zeitgeber, solange er für willkürliche Bewegungen eingesetzt wird, unabhängig von der benutzten Muskelgruppe arbeitet. Die Möglichkeit, dass unterschiedliche Zeitgebermechanismen für unterschiedliche Extremitäten (zumindest linke und rechte) existieren, scheint gegeben, aber dass bei gesunden Personen nicht mehrere solcher Mechanismen gleichzeitig und unabhängig voneinander für exekutive Funktionen eingesetzt werden können, sondern eine deutliche zeitliche Koppelung besteht, scheint ebenso klar. Möglicherweise wird auch die Beurteilung von perzeptiv aufgenommenen Zeitintervallen über die gleiche Struktur bewerkstelligt, wie die motorische Produktion von Zeitintervallen.

1.3 Die Suche nach dem biologischen Substrat

1.3.1 Der Erwerb neuer Reaktionsmuster

Schon vor mehr als 30 Jahren wurde von zwei unabhängigen Autoren in vergleichbarer Form eine Theorie über einen Mechanismus des motorischen Lernens veröffentlicht (Marr, D., 1969; Albus, J. S., 1971), die ihre Aussagen aus dem anatomischen Aufbau des Kleinhirnkortex und den sich daraus ergebenden mathematischen Möglichkeiten ableitet. So ist die Struktur des Kleinhirnkortex sehr einheitlich und relativ einfach aufgebaut (Vgl. Abb.

4). Ein einziger Zelltyp, die Purkinje-Zelle, ist für den Informationstransport aus dem Kortex heraus zuständig. Die Purkinje-Zellen erhalten ihre Afferenzen über Parallelfasern, die ihrerseits von den Moosfasern aus den Nuclei pontis und Tractus spinocerebellares versorgt werden. Außerdem erhalten Purkinje-Zellen Afferenzen aus den Kletterfasern mit Ursprung in den Olivenkernen.



*Abb 4: Darstellung der für das Marr/Albus Modell relevanten Zelltypen: Purkinje-Zellen (rot)
 Kletterfasern (blau) Moosfasern (gelb) und Körnerzellen mit ihren
 Parallelfasern (grün)*

Aus R. Bock (1998) Anatomie des Gehirns: Interaktives Lernprogramm. München: Urban & Schwarzenberg.

Wie aus Abbildung 4 ersichtlich, kann eine Kletterfaser über Kollateralen mehrere Purkinje-Zellen versorgen, jedoch wird jede Purkinje-Zelle nur aus einer Kletterfaser gespeist. Andererseits haben Purkinje-Zellen dendritische Synapsen mit bis zu 200 000 Parallelfasern. Das Marr/Albus Modell geht davon aus, dass über das Feld von Parallelfasern, das an einer Purkinje-Zelle endet, jeweils eine multimodale Repräsentation des aktuellen Zustands des Organismus vermittelt wird, welche zusätzlich Informationen aus prämotorischen Assoziationsarealen beinhaltet. Die Synapsen zwischen Parallelfasern und Purkinje-Zelldendriten können unter Einfluss der Kletterfasern modifiziert werden. Nach Marrs (Marr, D., 1969; 1970) Ansicht könnte eine wiederholte Aktivierung von Kletterfasern bei mehrfacher Ausführung einer Bewegung unter den selben Umständen die Synapsen des entsprechenden Parallelfasersystems stärken. Albus (1971) schlägt hingegen vor, dass Aktivierung von Kletterfasern immer dann auftritt, wenn ein Fehler im Bewegungsablauf festgestellt wird. Das Resultat einer solchen Aktivierung wäre dann, dass die synaptischen Gewichte verringert werden, um die Ausführung der fehlerbehafteten Reaktion in Zukunft zu

verhindern. Diese Annahme erhielt in den darauffolgenden Jahren experimentelle Unterstützung, indem gezeigt wurde, dass die zu den Kletterfasern projizierenden Olivenzellen einer Katze dann aktiviert werden, wenn eine willkürliche Bewegung unerwartet behindert wird (Hore, J. & Vilis, T., 1984; Schwartz, A. B., Ebner, T. J., & Bloedel, J. R., 1987). Allerdings ist auch heute noch nicht geklärt, ob Aktivität von Kletterfasern eher eine kurzfristige Sensitivierung oder aber eine längerfristige Depression der Purkinje-Zellaktivität mit sich bringt (Bloedel, J. R. & Bracha, V., 1998).

1.3.2 Die konditionierte Blinzelreaktion

Obwohl der Einfluss der Marr/Albus Theorie auf die Erforschung neuronaler Grundlagen für motorisches Lernen groß war, ist ihr Einsatzbereich nicht für die Erklärung der zeitlichen Organisation von Bewegungen gedacht, sondern für die Erklärung feststehender erworbener Reaktionen. In diesem Zusammenhang sind frühe tierexperimentelle Arbeiten von Interesse, welche sich mit einer motorischen Reaktion beschäftigten, die ohne äußeren Zeitgeber sehr genau getimed wird: der Lidschlussreflex bei Kaninchen auf einen Luftstoß zum Auge hin. Diese Reaktion lässt sich durch klassisches Konditionieren an einen zuvor neutralen Stimulus (CS) koppeln. Diese **konditionierte Blinzelreaktion** (CR) erhält einen adaptiven Sinn, wenn der konditionierte Stimulus vor dem unkonditionierten Stimulus (UCS, Luftstoß) einsetzt, wie dies bei verzögerter Konditionierung oder Spurenkonditionierung der Fall ist. Die Reaktion erfolgt dann so, dass die Nickhaut zu einem Zeitpunkt geschlossen wird, der mit dem Beginn des Luftstoßes zusammenfällt und somit das Auge des Kaninchens schützt.

Ergebnisse aus der Untersuchung der konditionierten Blinzelreaktion zeigen, dass Läsionen des Nc. interpositus zuvor gelernte Reaktion verhindern, jedoch die UCR nach dem Luftstoß weiterhin ausgeführt wird (Clark, G. A., McCormick, D. A., Lavond, D. G., & Thompson, R. F., 1984; Yeo, C. H., Hardiman, M. J., & Glickstein, M., 1984). Beteiligt an der Durchführung der CR sind auch kortikale Purkinje-Zellen (McCormick, D. A. & Thompson, R. F., 1984) des Lobulus H-VI (Yeo, C. H., Hardiman, M. J., & Glickstein, M., 1985), deren Zerstörung zu einer Veränderung im zeitlichen Ablauf der konditionierten Blinzelreaktion führt. Diese Dissoziation von Fähigkeit zum Ausführen der CR und deren korrektem Timing wurde auch von Perrett (Perrett, S. P., Ruiz, B. P., & Mauk, M. D., 1993) bestätigt. Weitergehende anatomische Untersuchungen (Yeo, C. H., Hardiman, M. J., & Glickstein, M., 1985) legen den Schluss nahe, dass im Bereich H-VI der Kleinhirnrinde auch Informationen über die beiden Stimuli (CS mittels pontinen Moosfasern und UCS mittels Kletterfasern) zusammenlaufen.

An dieser Stelle möchte ich kurz auf das oben beschriebene Modell von Moore et al. (1989; Berthier, N. E., Barto, A. G., & Moore, J. W., 1991) zurückkommen. Wie erwähnt, beinhaltet das Modell ein neuronales Netz mit Perzeptron Eigenschaften, die lernen, wann der UCS erfolgt. Solche Perzeptrons vermuten Moore et al. in den Golgi Zellen des Kleinhirns. Für die Zuordnung einer CR zum CS machen sie analog zu McCormick, Clark, Yeo und anderen Forschern Purkinje-Zellen verantwortlich. Nicht geklärt ist jedoch, welche Zellen für die Leitungsverzögerung in Frage kommen, die nach Moore Grundlage für eine innere Repräsentation der Zeit sind. Moore (Moore, J. W. & Choi, J. S., 1997) postuliert, dass diese Zellen nicht im Kleinhirn zu finden sind, sondern in dieses projizieren und zwar auf die beschriebenen Golgi-Zellen.

Die Arbeitsgruppe um Irene Daum hat verschiedene klassische Konditionierungsversuche bei Patienten mit Schädigung des Cerebellums durchgeführt (Daum, I. et al., 1993). Allerdings sind die Kleinhirnschäden nicht auf bestimmte Elemente einzugrenzen, deren Wirkung aus den oben beschriebenen Modellen abzuleiten wäre. So überrascht es nicht, dass eine deutliche generelle Beeinträchtigung der Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen festgestellt wurde, was den Erwerb des auf einen Ton konditionierten Lidschlagreflexes angeht. Inwieweit diese Beeinträchtigung auf die Aquisition, die Durchführung oder das korrekte Timing zurückzuführen ist, lässt sich den vorliegenden Daten nicht mit Sicherheit entnehmen. Allerdings wurden bei den Patienten auf den gleichen CS konditionierte autonome Reaktionen in gleichem Maße beobachtet wie bei den Kontrollprobanden.

1.3.3 Reflex und Willkür

Inwieweit die beschriebene Durchführung einer zeitlich präzise ablaufenden konditionierten Reaktion auf dieselben Systeme zurückgreift wie eine zeitlich präzise ablaufende Willkürreaktion, ist allerdings eine Frage, die noch der Klärung bedarf.

Bekanntermaßen lassen sich auch Ataxie und Intentionstremor, die als Kardinalsymptome für Kleinhirnschädigungen gelten, als Probleme der zeitlichen Koordination von Agonist und Antagonist sehen. Man kann beispielsweise beobachten, dass bei Kleinhirnpatienten der Einsatz des Antagonisten im Vergleich zu Gesunden verzögert ist, was zu einem verzögerten Bewegungsstopp und demzufolge einer Hypermetrie führt. Außerdem werden Korrekturbewegungen eingeleitet und das Ziel wird mit einer Serie von Überkorrekturen erreicht, wodurch sie sich immer weiter dem Ziel annähern. Diese Beeinträchtigungen treten bei willkürlich durchgeführten Bewegungen auf (Hore, J., Wild, B., & Diener, H. C., 1991).

Dass unterschiedliche neuronale Systeme für das Timing von Reflexbewegungen und für die Initiation willkürlicher Bewegungen verantwortlich sind, wird durch die Beobachtung

nahegelegt, dass willkürlich verzögerte Reaktionen mit höherer zeitlicher Präzision initiiert werden, wenn das Verzögerungsintervall mehr als ca. 350 ms beträgt. Bei kürzeren Intervallen wird der gewählte Zeitpunkt für die Bewegung viel variabler, also unsicherer bestimmt (Szelag, E., Rymarczyk, K., & Poppel, E., 2001). Dies ist nicht so beim konditionierten Lidschlagreflex, der auf unterschiedliche CS-UCS Intervalle etwa gleich präzise konditioniert werden kann. Ebenso unterscheidet sich der Befund von der oben beschriebenen Fehlerverteilung bei isochronen Tappingaufgaben, wo das Ausmaß der Fehler mit zunehmendem Intervall ansteigt.

Hinweise auf neuronale Grundlagen einer funktionellen Differenzierung zwischen willkürlichen und unwillkürlichen zeitlich präzisen Reaktionen lassen sich aus Studien ziehen, die Einzelzelleitungen in den Kleinhirnkernen und primären motorischen Kortizes (M1) von Makaken aufnahmen. Man sah, dass der Nc. dentatus kurz vor dem M1 und dieser wiederum kurz vor Bewegungsbeginn aktiviert wurde, wenn zuvor gelernte Bewegungen auf einen externen Stimulus hin durchgeführt wurden (Lamarre, Y., Spidalieri, G., & Chapman, C. E., 1983; Thach, W. T., 1975; z.B. Thach, W. T., 1978). Inaktivierung des Nc. dentatus verzögerte die Ausführung der Bewegung und die Aktivierung von M1 um ca. 50 – 150 ms. Besonders interessant ist die Situation, wenn zusätzlich die Rolle des Nc. interpositus mit betrachtet wird: Dieser Kleinhirnkern wird nach dem Nc. dentatus aber vor M1 aktiv, wenn - wie oben beschrieben - extern getriggerte Bewegungen durchgeführt werden (Thach, W. T., 1978). Wenn allerdings eine Bewegung durch eine somatosensorische Störung reflexartig ausgelöst wird, ist der Nc. interpositus der erste, der feuert. Diese Unterscheidung wird von Strick (Strick, P. L., 1983) noch weiter auf den Punkt gebracht, indem er zeigt, dass ein somatosensorischer Reiz, der normalerweise im Sinne eines Ausgleichsreflexes einen Bewegungsimpuls entgegen der Störung auslöst, die Aktivierungskaskade Interpositus → Dentatus → M1 hervorruft. Wird jedoch zuvor gelernt, den Reflex zu übergehen und eine Bewegung in Richtung der Störung durchzuführen, dann ist die Aktivierungsreihenfolge Dentatus → Interpositus → M1. Der Nc. dentatus wird somit als eine Struktur betrachtet, die bei der Durchführung von willkürlichen Bewegungen eine führende Rolle spielt. Allerdings ist diese Interpretation durchaus problematisch, da nicht immer klar ist, welche Bewegung als reflexartig gelten soll bzw. wenn man sich die philosophische Problematik einer Abgrenzung von willkürlichen gegenüber determinierten Bewegungen vor Augen hält. Außerdem ist die oben beschriebene Abfolge der Kleinhirnerne nicht zwingend notwendig. Auch bei lädiertem Nc. dentatus kann die gelernte unterstützende Reaktion in Richtung der Störung von M1 durchgeführt werden, allerdings mit einer geringfügigen Verzögerung. Es ist fraglich, ob

die relativ kurze Verzögerung der Bewegungsinitiation bei lädiertem Nc. dentatus (Thach, W. T., 1978) den Nutzen dieser Struktur, die im Verlauf der phylogenetischen Entwicklung immer größer wird, vollständig erklärt (Thach, W. T., Goodkin, H. P., & Keating, J. G., 1992).

Noch unklarer erscheint das Bild, wenn berücksichtigt wird, dass der Nc. interpositus für die Durchführung der konditionierten Blinkelreaktion notwendig ist, für die der Nc. dentatus nicht relevant zu sein scheint. Insgesamt zeigt Thach in einem Übersichtsartikel (Thach, W. T., Goodkin, H. P., & Keating, J. G., 1992), dass eine Läsion der Kleinhirnkerne keine klare generelle Beeinträchtigung bestimmter Bewegungsparameter mit sich bringt, sondern eine bestimmte Auswirkung der Läsion zumeist nur für bestimmte Bewegungen gilt, wie z.B. den Lidschlussreflex. Thach postuliert die Funktion des Kleinhirns vor allem darin, für "Gain control" verantwortlich zu sein, d.h. durch tonische Aktivität seiner Efferenzen die Aktivität absteigender, insbesondere motorischer Strukturen zu modulieren (Thalamus, M1, Nc. ruber, Nc. reticularis, Nc. spinalis). Dies scheint jedoch, wie Thach selbst schreibt, eine allzu triviale Aufgabe für eine Hirnstruktur, die etwa die Hälfte der Neurone des menschlichen Gehirns beinhaltet.

1.3.4 Willkürliche Produktion von Zeitintervallen

Aus den beschriebenen Studien lässt sich eine klare Beteiligung des Kleinhirns an der Durchführung zeitlich präzise ablaufender Bewegungen ersehen. Es existieren jedoch auch Studien, die auf eine Beteiligung des Cerebralen Cortex an der zeitlichen Komponente der Bewegungssteuerung hindeuten. Läsionen des supplementärmotorischen Areals (SMA) scheinen es Patienten zu erschweren oder unmöglich zu machen, zeitliche Strukturen aus dem Gedächtnis wiederzugeben, während die Bewegung unter Zuhilfenahme von Schrittmachersignalen korrekt ausgeführt werden kann (Halsband, U., Ito, N., Tanji, J., & Freund, H. J., 1993). Ebenso werden Beeinträchtigungen bei der Produktion von Rhythmen festgestellt, obwohl die Einschätzung von rhythmischen Sequenzen und die Diskrimination von Zeitdauern ungestört ist, wenn laterale Teile des prämotorischen Cortex (PM) geschädigt sind.

Die willkürliche Produktion von Intervallen, die länger als 3 Sekunden dauern, ist bei Patienten mit Insulten in den rechten Temporallappen beeinträchtigt. Nicht betroffen sind jedoch Patienten, deren Läsionen linkstemporal liegen. Kürzere Intervalle können auch von den rechtsseitig geschädigten Patienten weitgehend fehlerfrei produziert werden (Kagerer, F. A., Wittmann, M., Szeg, E., & Steinbuchel, N., 2002).

Weitere Hinweise auf qualitative Unterschiede zwischen langen und kurzen Tappingintervallen liefert eine Studie von Rubia und Kollegen (Rubia, K. et al., 1998). Sie gehen von der Annahme aus, dass Synchronisation von Fingertapping mit einem externen Signal neben motorischen und perzeptiven Komponenten auch Antizipation und somit Timing-Anforderungen beinhaltet. Die Autoren erwarten eine wichtigere Rolle der Antizipation und dementsprechend einen höheren Anspruch an das Timing mit dem längeren ITI, hingegen eine stärkere Beanspruchung der sensomotorischen Komponente mit dem kürzeren ITI. Die Ergebnisse der fMRI-Daten zeigen, dass der Gyrus frontalis medius im Bereich, den Talairach und Tournoux (Talairach, J. & Tournoux, P, 1988) mit BA10 / BA46 bezeichnen, ausserdem das supplementärmotorische Areal, sowie der Gyrus supramarginalis stärker in die Produktion langer Intervalle einbezogen sind, während der sensomotorische Kortex (kontralateral), extrastriäre Kortex (bilateral) und mediale Parietallappen (bilateral) stärker bei der hochfrequenten Tappingaufgabe aktiviert sind. Die Autoren interpretieren die drei zuerst genannten Areale als Netzwerk, welches für kognitives Zeitmanagement zuständig ist. Entsprechend dem Modell von Pöppel müsste während der Produktion der langen ITIs eine Integration ("bridging") über mehrere Wahrnehmungseinheiten (das heißt eine Verbindung mehrerer Einheiten) stattfinden. Da dies für die kurzen ITIs nicht notwendig ist, wird eine höhere kognitive Beanspruchung bei der Produktion langer ITIs angenommen (beispielsweise um die korrekte Anzahl zu integrierenden kurzen Wahrnehmungseinheiten zu bestimmen). Die Verhaltensdaten des Experiments zeigen jedoch, dass die Fingertaps bei den langen ITIs im Durchschnitt 243 ms nach dem Timingsignal auftraten, bei den kurzen ITIs lag der durchschnittliche Synchronisationsfehler bei 88 ms. Dies legt eine Reaktion auf das Signal bei der Produktion der langen ITIs nahe und nicht eine Antizipation des Signals über einen Zeitraum von 5 s hin. Unterschiedliche kortikale Aktivierung kann also auch auf unterschiedliche motorische Kontrollprozesse (externe Stimuli als Trigger für die Aktion vs. externe Stimuli als Signal zur Fehlerbestimmung) zurückzuführen sein.

Die Häufigkeit, mit der beim Fingertapping eine Taste gedrückt wird, hat aber bekanntermaßen auch per se eine Auswirkung auf das motorische System: Generell gilt, je öfter eine Taste gedrückt wird, desto stärker ist die Aktivität im sensomotorischen Kortex (S1M1) (Schlaug, G. et al., 1996; Sadato, N. et al., 1997; Jancke, L. et al., 1998; Kawashima, R. et al., 1999) und im ipsilateralen Cerebellum (Sadato, N. et al., 1997; Jancke, L., Specht, K., Mirzazade, S., & Peters, M., 1999), wobei der Zusammenhang zwischen Tappingrate und Signalintensität jedoch nicht unbedingt linear ist. Jäncke und Kollegen zeigen, dass sehr langsame Geschwindigkeiten zu einem Anstieg der Aktivität in M1 führen kann. Eine

ähnliche Beobachtung kann man machen, wenn man die Tappingrate, in der VPn bevorzugt tappen, mit einer langsameren oder schnelleren Tappingrate vergleicht. Die bevorzugte Tappingrate evoziert geringere Aktivität im SMA (Sadato, N. et al., 1997), pre-SMA und "cingulate motor area" CMA (Kawashima, R. et al., 1999). Eine mögliche Erklärung für den Anstieg der Signalintensität bei langsamen Tappinggeschwindigkeiten ist ein anderer Kontrollmodus, beispielsweise eine Reaktion auf den Stimulus, was eine online Beeinflussung der Bewegung entsprechend externem Input gleichkommt, im Vergleich zu einer Antizipation, die bei höheren Frequenzen vorwiegen könnte, wobei der externe Stimulus lediglich als Kontrollstimulus für die Güte der bereits erfolgten Reaktion herangezogen wird (Jancke, L. et al., 1998; Kawashima, R. et al., 1999).

Eine Studie von Sakai und Kollegen (Sakai, K. et al., 2000) nutzte ebenfalls den Ansatz, Antizipation von Stimuluseigenschaften in einem Paradigma zu untersuchen. Allerdings gingen diese Autoren davon aus, dass Unsicherheit bzgl. der zu erwartenden Eigenschaft eine Reaktion auf genau diese Eigenschaft erschweren wird (STERNBERG, 1969; diese Erwartung wird durch Reaktionszeitdaten begründet: Posner, M. I., Klein, R., Summers, J., & Buggie, S., 1973) und daher mit erhöhtem cerebralem Blutfluß einhergehen sollte. Wenn auf eine bestimmte Eigenschaft eine bestimmte Reaktion erfolgen soll (z.B. bei roter Farbe rechte Taste, bei grüner Farbe linke Taste drücken), geschieht dies schneller, wenn die VP antizipieren kann, welche Eigenschaft als nächstes auftreten wird. Sakai und Kollegen manipulierten nun einerseits die Farbe eines visuellen Stimulus (gelb und blau) und andererseits die Tonhöhe eines auditorischen Stimulus (1 und 2 kHz). Die Antizipationsmöglichkeit dieser Eigenschaft wurde auf zwei Arten manipuliert: zum einen durch eine feste alternierende Abfolge (z.B. gelb – blau – gelb ...), zum anderen dadurch, dass die aufeinanderfolgenden Stimuli entweder mit festem (vorhersagbarem) oder mit variablem ISI präsentiert wurden. Ausserdem gab es eine Bedingung, in der sowohl das ISI, als auch die Abfolge der Hinweisreize nicht vorhersagbar waren. So generierten sie in einem faktoriellen Design zwei unabhängig voneinander manipulierte Variablen: Unsicherheit bzgl. der Antwort und Unsicherheit bzgl. der Zeit, zu der eine Antwort gegeben werden soll. Unsicherheit bzgl. der Antwort erhöhte die Aktivität in pre-SMA, Unsicherheit bzgl. der Zeit hingegen erhöhte die Aktivität im posterioren Kleinhirn. Die Anforderung, die durch die zeitliche Unsicherheit an die Probanden gestellt wird, unterscheidet sich in gewisser Hinsicht von den bisher besprochenen zeitlichen Anforderungen. Sakai verlangte von den Probanden, eine korrekte Reaktion zu einem unbekanntem Zeitpunkt auf einen Hinweisreiz hin auszuwählen und zu initiieren (wenn keiner der Faktoren vorhersagbar ist) oder schon vorher auszuwählen und nur

zu initiieren (wenn die Auswahl der Reaktion antizipiert werden kann). Schwieriger ist die Situation zu interpretieren, wenn nur der Zeitpunkt antizipiert werden kann. In diesem Fall muss trotzdem das Signal abgewartet werden, und nachdem das Signal erschienen ist, muss die korrekte Reaktion ausgewählt und durchgeführt werden. Dennoch gilt dieses Signal nicht als Triggersignal, das den Reaktionszeitpunkt festlegt. Die Reaktionszeitdaten zeigen auch tatsächlich, dass am schnellsten reagiert wird, wenn beide Faktoren antizipiert werden. Die zweitschnellste Reaktion ist möglich, wenn die Reaktion antizipiert werden kann und zu einem unbestimmten Zeitpunkt durchgeführt werden muss. Wenn die geforderte Zeit, nicht aber die Reaktion antizipiert wird, ist die Reaktion um etwa 20 ms langsamer, da nach Erscheinen des Signals noch eine Entscheidung über die zu initiierende Reaktion gefällt werden muss. Wie diese Reaktionszeitunterschiede zu interpretieren sind, geht aus dem Paper nicht konkret hervor. Inhaltlich könnten die Reaktionszeiten bedeuten, dass trotz antizipierbarem Zeitpunkt eine Restunsicherheit bei den VPn existierte, möglicherweise, weil eben VPn generell mehr Fehler machen, wenn sie ein 2000 ms Intervall abschätzen sollen, als wenn sie das nächste Element in einer alternierenden Folge vorhersagen sollen. Es ist aber auch fraglich, inwieweit sich die VPn in der Bedingung der Antwortunsicherheit überhaupt auf ihre Fähigkeit verlassen, den geforderten Reaktionszeitpunkt vorherzusagen. Mehr Information als die in Sakai's Paper gegebene, wäre notwendig, um einen definitiven Schluss zu ziehen. Das eigentliche Ziel der Arbeit von Sakai war jedoch, Gehirnbereiche zu identifizieren, die jeweils besonders stark mit Bewegungsinitiation unter zeitlicher Unsicherheit und unter Unsicherheit bzgl. der zu bewegendenden Effektoren (Antwortunsicherheit) verbunden sind. Es zeigt sich, dass unter Antwortunsicherheit das linke pre-SMA, der linke prämotorische Kortex, sowie der linke Sulcus intraparietalis gegenüber einer Kontrollbedingung aktiviert werden, in denen beide Faktoren vorhersagbar sind. Bei zeitlicher Unsicherheit werden gegenüber der gleichen Kontrollbedingung bilateral die posteriore Kleinhirnhemisphäre, und ebenfalls der linke prämotorische Kortex und der linke Sulcus intraparietalis aktiviert. Sind beide Faktoren unvorhersagbar, so werden die genannten Areale alle zusammen gegenüber der Kontrollbedingung aktiviert. Daraus lässt sich auf eine Rolle des posterioren cerebellären Kortex für die zeitliche Abstimmung einer Reaktion auf ein Go-Signal (nicht jedoch auf die Antizipation eines solchen Signals) schließen.

Auch die bereits oben erwähnten Paradigmen zu Fortführungstapping wurden mit Hilfe funktioneller bildgebender Verfahren untersucht. So hat z.B. Rao eine Untersuchung veröffentlicht (Rao, S. M. et al., 1997), die von den VPn verlangte, Tappingbewegungen mit einem auditorischen Signal zu synchronisieren, welches in zwei Abstufungen in einem

regelmäßigen Intervall von 300 oder 600 ms gegeben wurde. Daraufhin wurde das Zeitgebersignal abgestellt und die VPn sollten versuchen, die ITIs bewusst beizubehalten (explizites Timing). Insbesondere die Mehraktivierung während der Fortführung im Vergleich zur Synchronisation wurde von den Autoren als ein System für willkürliches motorische Timing thematisiert. Die darin involvierten Areale umfassen das SMA, das Putamen, den ventrolateralen Thalamus (VLT) und den rechten Gyrus frontalis inferior. Die drei erstgenannten, bekanntermaßen in Motorik involvierten Areale, werden insbesondere als relevant für die Durchführung der intern gesteuerten Bewegung genannt. Die Aktivierung im Gyrus frontalis inferior wird wegen der anatomischen Verbundenheit zum Temporallappen, der bei beiden genannten Bedingungen im Vergleich zur Ruhebedingung aktiviert war, als Bestandteil eines internen rehearsal-Systems für auditorische Inhalte gesehen. Problematisch bei der Interpretation dieser Studie ist allerdings, dass keine ITIs oder Reaktionszeiten angegeben sind. Dies lässt keinen Schluss darüber zu, ob während der Synchronisationsbedingung das Timingsignal antizipiert wurde oder ob darauf reagiert wurde. Aus Verhaltensuntersuchungen (Aschersleben, G. & Prinz, W., 1995) wäre die Erwartung abzuleiten, dass auch während der Synchronisationsphase die Tappingbewegung auf Grundlage eines inneren Zeitgebers initiiert wird, dessen Intervall auf Basis eines Vergleichs der auditorischen mit den somatosensorischen Rückmeldungen beim Tappen jeweils neu kalibriert wird (vgl. Vorberg, D. & Hambuch, R., 1984). Die Systeme, die für einen solchen Kalibrierungsprozess notwendig sind, könnten möglicherweise durch einen Vergleich der extern mit der intern getriggerten Bedingung aufgezeigt werden. Dieser Vergleich wurde jedoch nicht berichtet. Die Systeme, die während der Phase ohne externe Stimuli aktiv sind, sind möglicherweise - stärker als die Autoren dies betonen - durch Gedächtnisprozesse bestimmt, und die Unterschiede der Synchronisations- und Fortführungsphase bezüglich explizitem Timing bestehen zum Teil in einer Möglichkeit zur Fehlerkorrektur bzw. keiner solchen Möglichkeit (closed-loop vs. open-loop). Selbstverständlich ist dennoch auch unter dieser Sichtweise das Ergebnis, dass open-loop Steuerung mit zusätzlich aktivierten Arealen einhergeht, sehr interessant.

Intensiver untersucht wurde das Paradigma von Jäncke und Kollegen (2000), wobei neben auditorischen auch visuelle Schrittmacherstimuli eingesetzt wurden. Allerdings konnten die Ergebnisse von Rao (1997) nur zum Teil repliziert werden. Bei einem direkten Vergleich der beiden Bedingungen der Synchronisation und Fortführung, wurden signifikant stärkere Aktivierungen während der Fortführung nur bei der Verwendung von visuellen Schrittmacherstimuli festgestellt. Diese lagen im linken dorsalen prämotorischen Kortex, im

linken Lobulus parietalis inferior (LPi) und im rechten Lobulus parietalis superior (LPs). S1M1 war bei diesem Vergleich ebenfalls stärker aktiviert. Diese deutlichen Unterschiede zur auditorisch getriggerten Bedingung werden als Beleg dafür interpretiert, dass die Steuerung des motorischen Systems in Abhängigkeit von der Sinnesmodalität, die das Verhalten beeinflusst, auf unterschiedliche Weise arbeitet. Die Aktivität von einem Parieto-prämotorischen System wurden auch in anderen Studien zu visuomotorischen Aufgaben wiederholt nachgewiesen (Ellermann, J. M., Siegal, J. D., Strupp, J. P., Ebner, T. J., & Ugurbil, K., 1998; Deiber, M. P., Honda, M., Ibanez, V., Sadato, N., & Hallett, M., 1999; Schluter, N. D., Rushworth, M. F., Mills, K. R., & Passingham, R. E., 1999; Thut, G. et al., 2000). Bei Verwendung eines auditorischen Schrittmacherstimulus könnten die Strategie der VPn möglicherweise schon während der Synchronisationsbedingung eine interne Repräsentation der Stimuli aufbauen und ihre motorische Aktivität vorwiegend an dieser internen Repräsentation ausrichten. Dies würde erklären, warum kein Unterschied zur auditorischen Fortführungsphase festgestellt werden kann (Jancke, L., Himmelbach, M., Shah, N. J., & Zilles, K., 2000). Möglicherweise ist die Verarbeitung visueller Stimuli nicht so gut geeignet für die Generierung eines internen Rhythmus, so dass die Unterschiede der Synchronisations- und Fortführungsphase stärker zum Tragen kommen.

Eine andere Herangehensweise an die Frage, welche neuronalen Systeme für explizite Timing-Aufgaben herangezogen werden, haben Penhune und Kollegen (Penhune, V. B., Zattore, R. J., & Evans, A. C., 1998) in ihrer Untersuchung gewählt. Sie ließen VPn unterschiedlich komplexe Rhythmen reproduzieren. Diese Rhythmen bestanden aus Sequenzen von jeweils sechs Stimuli, die immer mit einem konstanten ISI (250 ms) präsentiert wurden. Die Stimulus-Präsentationszeit (SPT) konnte jedoch variieren, d.h. es gab Sequenzen, die isochron waren (SPT bei allen Reizen 250 ms) und welche, die einen neuen Rhythmus aufwiesen (SPT bei drei Reizen 250 ms und bei den anderen drei Reizen 750 ms). Der Hauptbefund dieser PET-Untersuchung war, dass die Kleinhirnhemisphäre und Vermis stärker aktiv sind, wenn die komplexeren Rhythmen reproduziert werden sollten, im Vergleich zur Reproduktion isochroner Sequenzen. Ausserdem konnte gezeigt werden, dass diese stärkere Aktivierung zurückging, nachdem die Rhythmen einige Male geübt worden waren. Basalganglien waren in allen Bedingungen im Vergleich zur Ruhebaseline in etwa gleich stark aktiviert, was auf eine generelle Rolle dieser Strukturen beim simplen sequentiellen Fingertapping hinweist, zum Beispiel bei der Auswahl/Initiation beteiligter Muskelgruppen.

1.3.5 Einschätzen von Zeitintervallen

Wie bereits beschrieben, deuten psychophysikalische und psychomotorische Experimente darauf hin, dass die Produktion und die Perzeption von kurzen Zeitintervallen (im Bereich bis etwa 3 s) auf denselben, oder zumindest auf einen gleichartigen neuronalen Mechanismus zurückgreifen. Daher soll im Folgenden ein konzentrierter Überblick gegeben werden über Arbeiten, die Rückschlüsse über neuronale Grundlagen der Einschätzung von Zeitintervallen ziehen lassen.

Zunächst soll auf eine Fähigkeit hingewiesen werden, die nur mittelbar mit der Einschätzung von Zeiten zu tun hat, die sich jedoch aus der Kombination von Zeit und räumlicher Distanz ergibt. Die Fähigkeit, Geschwindigkeiten einzuschätzen, verschlechtert sich bei Patienten mit Kleinhirnschäden, wenn visuelle Stimuli (Ivry, R. B. & Diener, H. C., 1991; Nawrot, M. & Rizzo, M., 1995) oder somatosensorische Stimuli (Grill, S. E., Hallett, M., Marcus, C., & McShane, L., 1994) eingeschätzt werden sollen.

Außerdem zeigte Ackermann et al., dass bilaterale Läsionen der Kleinhirnhemisphären zu Schwierigkeiten bei der Phonemerkennung führen, wenn die einzigen zur Verfügung stehenden Merkmale zur Identifikation der Phoneme die Stimmeinsatzzeiten (voice-onset-times, VOT) sind (Ackermann, H., Graber, S., Hertrich, I., & Daum, I., 1997). Dies wiederum legt eine Rolle der Kleinhirnhemisphären bei der Identifikation von kurzen Zeitintervallen im Bereich bis etwa 60 ms nahe, in dem VOTs liegen.

Ivry und Kollegen (Ivry, R. B. & Diener, H. C., 1991; Ivry, R. & Keele, S., 1989; Ivry, R. B., Keele, S. W., & Diener, H. C., 1988) haben – wie schon erwähnt wurde – festgestellt, dass Patienten mit Kleinhirnläsionen sowohl bei der Beurteilung als auch bei der Produktion von Zeitintervallen durch Tastendruck beeinträchtigt sind. Hingegen sind Patienten mit Schädigung der Basalganglien seltener von solchen Störungen betroffen. Dennoch findet man Hinweise in der Literatur, dass z.B. Parkinsonpatienten sowohl eine gestörte Zeitdiskrimination (Hellstrom, A., Lang, H., Portin, R., & Rinne, J., 1997) als auch eine erhöhte Unterschiedsschwelle bzgl. Zeitintervallen (Artieda, J., Pastor, M. A., Lacruz, F., & Obeso, J. A., 1992; Ivry, R. & Keele, S., 1989) aufweisen und die Tendenz haben, längere Zeitdauern zu unterschätzen (Lange, K. W., Tucha, O., Steup, A., Gsell, W., & Naumann, M., 1995; Pastor, M. A., Artieda, J., Jahanshahi, M., & Obeso, J. A., 1992) und kurze (bis 300 Millisekunden) zu überschätzen (Pastor, M. A., Artieda, J., Jahanshahi, M., & Obeso, J. A., 1992). Weitere Hinweise auf die Beteiligung der Basalganglien an zeitlich relevanten Aufgaben finden sich in Studien, die nachweisen, dass die Einschätzung von Zeiten durch die Gabe von Haloperidol und Metamphetamin (Maricq, A. V. & Church, R. M., 1983) gestört

wird. Hingegen zeigt Remoxipride (ein Neuroleptikum, welches D2-Rezeptoren vorwiegend im mesolimbischen und mesokortikalen Bereich hemmt und die Dopaminübertragung in den Basalganglien kaum beeinflusst) keine Wirkung auf die Einschätzung von Zeiten im Millisekundenbereich (Rammsayer, T. & Classen, W., 1997). Eine recht aktuelle zusammenfassende Arbeit zur Beteiligung der Basalganglien an der zeitlichen Steuerung liefern Harrington und Haaland (Harrington, D. L. & Haaland, K. Y., 1998). Diese Arbeit hebt ebenfalls die Relevanz der Basalganglien beim Einschätzen und beim Produzieren von kurzen Zeitintervallen (unabhängig von Problemen der motorischen Implementation) hervor. Jedoch weisen die Autoren auf die Tatsache hin, dass eine Störung der Basalganglien auch eine Anomalie der dopaminergen Systeme im Frontallappen mit sich bringt (Jenkins, I. H. et al., 1992; Rascol, O. et al., 1992), so dass eine klare Aufteilung der funktionellen Relevanz praktisch kaum möglich scheint und davon ausgegangen werden muss, dass ein verteiltes System für Timingprozesse zuständig ist, welches sich über Basalganglien—Thalamus—Cortex erstreckt.

Auch Epilepsiepatienten mit fokalen Herden in den Temporallappen scheinen eine veränderte Zeitwahrnehmung, insbesondere im Bereich von weniger als 2 s, zu haben (Vidalaki, V. N., Ho, M. Y., Bradshaw, C. M., & Szabadi, E., 1999). Jedoch sind diese Ergebnisse mit Vorsicht zu interpretieren, da alle Patienten dieser Studie unter Medikation standen. Dennoch sei an dieser Stelle auf die Studie von Kagerer (2002) hingewiesen, der Beeinträchtigungen in einer Reproduktionsaufgabe bei Schlaganfallpatienten mit Läsion in den rechten Temporallappen festgestellt hat. Allerdings bezogen sich die Beeinträchtigungen dieser Patienten auf Zeitintervalle, die länger waren als 2 s.

Das oben beschriebene Modell von Pöppel geht davon aus, dass kurze Ereignisse über eine Dauer von maximal 3 s zeitlich integriert werden, um bewusste Eindrücke von "Wahrnehmungseinheiten" zu erhalten. Nicole von Steinbüchel (von Steinbuechel, Nicole, Wittmann, Marc, & Poeppel, Ernst, 1996) konnte zeigen, dass die Wahrnehmungseinheiten von Patienten mit Frontallappenschädigungen kürzer sind, als die gesunder Kontrollpersonen. Eine Einzelfallstudie von Binkofski (1996) beschreibt einen Patienten, der eine Läsion im linken Gyrus frontalis superior aufwies. Dieser Patient war räumlich und zeitlich orientiert, jedoch zeigte er, neben anderen neuropsychologischen Problemen, eine deutliche Verhaltensverlangsamung. Seine subjektive Zeiteinschätzung war deutlich verlangsamt, und er überschätzte einen Zeitraum von 60 s beim Reproduzieren um etwa das vierfache. Die Autoren diskutieren die Möglichkeit, dass durch die Läsion ein innerer Zeitgeber verändert wurde, was alle beobachteten Phänomene der veränderten Zeiteinschätzung und

Handlungsgeschwindigkeit erklären könnte. Entsprechend der oben beschriebenen Arbeit von von Steinbüchel kann man also Unterstützung finden für die Hypothese, dass im Frontallappen kognitive Operationen durchgeführt werden, die sogenannte Wahrnehmungseinheiten zusammenfassen (Poppel, Ernst, 1997). Diese Wahrnehmungseinheiten können bewusst werden und sind eine wesentliche Grundlage für eine bewusste Zeitschätzung über einen längeren Zeitraum.

Jueptner und Kollegen (Jueptner, M. et al., 1995) verglichen regionale Blutflussveränderungen, gemessen mit Positronen-Emissionstomographie (PET) bei zwei Aufgaben: VPn hörten aufeinanderfolgende Paare von Tönen. In der Timingbedingung bestanden die Paare aus einem zuerst gegebenen Referenzton der Länge 300 ms und einem Testton, der entweder 200 oder 400 ms lang andauerte. Die VPn hatten die Aufgabe, eine motorische Reaktion entsprechend der relativen Länge der Testtöne auszuüben. Sie mussten den Zeigefinger heben, wenn der Testton kürzer war als der Referenzton und den Mittelfinger, wenn der Testton länger war. In einer Kontrollbedingung waren Test- und Referenzton gleich lang und die VPn mussten nach Präsentation der Tonpaare immer abwechselnd Zeige- und Mittelfinger heben. Obwohl die Ergebnisse insgesamt einige Fragen offen lassen (z.B. warum während der beiden beschriebenen Bedingungen im Vergleich zu einer Ruhebedingung keine Aktivierung von M1 festgestellt wurde), erscheint der Vergleich der Timing- mit der Kontrollbedingung aufschlussreich. Es zeigte sich, wenn Aufmerksamkeit auf Zeitunterschiede gerichtet wurde und Bewegungen entsprechend dieser Zeitunterschiede ausgewählt wurden, dass der superiore Teil des cerebellären Vermis und die anterioren Kleinhirnhemisphären bilateral aktiviert wurden.

Ein ähnliches Paradigma wurde vor kurzem mit Affen durchgeführt. Paare von visuellen Stimuli unterschiedlicher Dauer (400 u. 600, 600 u. 900, 800 u. 1200, 1000 u. 1500 ms) wurden sukzessive dargeboten, immer ein Paar pro Durchgang. Die Tiere sollten jeweils auf den kürzeren Stimulus durch Druck auf eine links angeordnete Taste, auf den längeren Stimulus mit der rechten Taste reagieren. Die Autoren (Onoe, H. et al., 2001) testeten jedoch nicht gegen eine Kontrollbedingung, sondern überprüften, welche Bereiche des Gehirns mit zunehmender Länge der zu beurteilenden Intervalle stärker aktiviert sind. Die Annahme, die diesem Test zugrunde liegt, ist, dass mit zunehmender Präsentationszeit (SPT) ein hypothetischer Zähler, der in den meisten Timing Modellen zur Summation von Oszillationen oder Intervallen dient, (vgl. Abschnitt "Neuronale und kybernetische Modelle") länger bzw. stärker aktiviert sein muss. Die Ergebnisse von zwei Affen, die im PET untersucht wurden, zeigen bei beiden untersuchten Tieren eine von der SPT abhängige Aktivierung des linken

dorsolateralen präfrontalcortex (DLPFC) im Bereich BA10, des posterioren Cingulums, des inferioren Parietallappens und im superioren Parietallappen, sowie eine Aktivierung in den Basalganglien, die jedoch bei beiden Tieren in unterschiedlichen anatomischen Strukturen lag (Putamen bzw. Nc. caudatus und Cuneus bzw. Precuneus). Außerdem zeigte eines der beiden Tiere Aktivierung des Cerebellums. Künstliche Inaktivierung des aktivierten Bereichs im DLPFC mit Hilfe von Bicuculin führte zu einer signifikant erhöhten Fehlerrate bei der Identifikation der Zeitintervalle, nicht jedoch bei einer Kontrollaufgabe, in der auf unterschiedliche Positionen differentiell reagiert werden sollte.

Ein Paradigma welches von Coull und Nobre (1998) durchgeführt wurde, hat wiederum indirekt mit Antizipation zu tun. Es handelte sich um eine Aufgabe, bei der VPn durch Cues dazu gebracht wurden, ihre Aufmerksamkeit auf eine räumliche Position (links oder rechts vom Cue) oder aber auf einen Zeitpunkt (300 oder 1500 ms nach dem Cue) zu richten, um ein Target möglichst rasch zu entdecken. Wird die Aufmerksamkeit auf die Zeit gerichtet, so wird der linke Sulcus intraparietalis und das linke posteriore Cerebellum aktiviert. Aufmerksamkeitslenkung auf den Ort ruft eine ausgedehnte Aktivierung des rechten Sulcus intraparietalis bis hin zum LPi sowie bilaterale Aktivierung des posterioren Cerebellum hervor.

Eine kürzlich erschienene Arbeit von Rao und Kollegen (Rao, S. M., Mayer, A. R., & Harrington, D. L., 2001) untersucht den Vergleich zweier Töne unterschiedlicher Dauer. Ein Standardton mit 700 Hz wurde für 1200 ms dargeboten. Nach einer kurzen Verzögerung von 1000 ms wurde der Vergleichston (von 960 bis 1440 ms Dauer) gegeben, der daraufhin beurteilt werden sollte, ob er länger oder kürzer war als der Standardton. Eine IRF-Analyse des dabei aufgenommenen fMRT Signals zeigte während dieser Aufgabe eine relativ zur Ruhebaseline Aktivierung in den Bereichen der Basalganglien, des Vermis cerebelli, des Thalamus, des prämotorischen Kortex, des DLPFC, des Gyrus angularis, des Precuneus sowie der Gyri temporalii superior und media. Der Versuch einer Aufteilung der gefundenen Aktivierung in frühe (dem Enkodieren des ersten Intervalls in den ersten 1200 ms entsprechende), mittlere (Vergleich mit dem zweiten Intervall) und späte (für die motorische Reaktion) Anteile zeigte, dass während der frühen Phasen der Aufgabe Basalganglien, inferiorer Parietallappen und bilateraler prämotorischer Kortex aktiviert sind, die von den Autoren für Enkodierung, Aufmerksamkeit und Arbeitsgedächtnis verantwortlich gemacht werden. Ein interessantes Ergebnis ist, dass das Cerebellum seine Aktivierung erst spät in der Aufgabe entfaltet, was gegen eine Rolle beim Enkodieren und beim Beurteilen der Intervalle spricht.

1.3.6 Zusammenfassung der Ergebnisse bisheriger Arbeiten

In der folgenden Tabelle werden die wichtigsten Befunde der Übersichtlichkeit halber noch einmal verkürzt dargestellt:

Tab. 1: Übersicht über Studien, die motorisches Timing untersucht haben.

Paradigma	Areale	Methode	Autoren	weitere Aspekte der Aufgabe
Zielbewegung: Ataxie, Intentionstremor	Cerebellum, versch. Bereiche	Läsion	Holmes1939 u.a.	
Reflexartiger Ausgleich der Störung einer Zielbewegung	Nc. interpositus	Zellableitung	Thach1978 Strick1983	
Gelernte Unterstützungsbewegung in Richtung der Störung einer Zielbewegung	Nc. dentatus	Zellableitung	Strick1983	
Diskrimination von zwei Intervallen	Cerebellum, versch. Bereiche	Läsionen	z.B. Ivry1991	
Zeitdiskrimination von zwei Intervallen	Kleinhirn: Vermis und ant. Hemisphäre	PET	Jueptner1995	Wahlreaktionsaufgabe vs. Alternierende Reaktion
Zeitdiskrimination von zwei Intervallen	Basalganglien Lobulus parietalis inferior PMA, bilateral	fMRI	Rao2001	
Erhöhte Unterschiedschwelle von Intervallen Überschätzen von Intervallen < 300ms Unterschätzen von Intervallen > 10s	Basalganglien	Läsion (Parkinson)	Ivry1989 Lange1995	
Verkürzte Einheiten zeitlicher Integration	Frontallappen	Läsionen	von Steinbüchel 1996	
Zeitraffer-Eindruck: Verhaltensverlangsamung, überschätzen von langen Intervallen (ca. 60s)	Frontallappen	Läsion	Binkofski1996	
Reproduktion eines zuvor gehörten zeitlichen Musters	SMA	Läsion	Halsband1993	
Produktion von Intervallen > 3s	rechts Temporal	Läsion	Kagerer2002	
Fortführen vs. Synchronisieren mit externem Signal	SMA Putamen VLT Gyrus frontalis inferior	fMRI	Rao1997	open-loop vs. closed-loop kontrolle internal rehearsal vs. external stimulation
Fortführen vs. Synchronisieren mit externem Signal unterschiedlicher Modalität	dPMC (bei visuellem Pacer)	fMRI	Jäncke2000a	open-loop vs. closed-loop kontrolle internal rehearsal vs. external stimulation
Reproduktion komplexer vs. einfacher und Reproduktion unbekannter vs. bekannter zeitlicher Muster	Kleinhirn Hemisphäre & Vermis	PET	Penhune1998	
Vergleich: Produktion langer Intervalle vs. Produktion kurzer Intervalle entsprechend externem Signal	SMA Gyrus frontalis superior (BA10/46) Gyrus supramarginalis	fMRI	Rubia1998	Reaktion auf Trigger > Antizipation von Trigger ? wenig Bewegung > viel Bewegung

Vergleich von hohen mit niedrigen Tappingfrequenzen	S1M1, SMA, pre-SMA	fMRI	Schlaug1996	
Vergleich von hohen mit niedrigen Tappingfrequenzen	S1M1, Cerebellum, (positiv) SMA (negativ korreliert bei Frequenzen unter 1 Hz)	fMRI	Sadato1997	
Vergleich von hohen mit niedrigen Tappingfrequenzen	S1M1 (linearer pos. Zusammenhang mit der Frequenz > 1Hz, anderer Zusammenhang < 1Hz)	fMRI	Jancke1998	
Vergleich von hohen mit niedrigen Tappingfrequenzen	Cerebellum	fMRI	Jancke1999	Einfluß der Tappingrate auf die Aktivität ist stärker beim Einsatz der subdominanten Hand
Vergleich von hohen mit niedrigen Tappingfrequenzen	S1M1 (positiv korreliert mit der Tappingfrequenz) CMA, pre-SMA (erhöht bei Abweichung von der selbstbestimmten Tappingfrequenz)	fMRI	Kawashima1999a	
Diskrimination von Intervallen: parametrische Analyse mit Intervalldauer als Parameter	Gyrus frontalis superior (BA10/46) versch. parietale Cluster Basalganglien	PET	Onoe2001	
Aufmerksamkeit auf Zeit vs. Ort eines Stimulus	Sulcus intraparietalis, links post. Cerebellum, links	fMRI	Coull1998	Unsicherheit bzgl. Ort vs. Unsicherheit bzgl. Zeit eines Stimulus
Unsicherheit vs. Sicherheit bzgl. der verlangten Reaktion	pre-SMA post. Cerebellum	fMRI	Sakai2000	Antizipation der Zeit Aufmerksamkeit auf Farbe / Tonhöhe zu einem best. Zeitpunkt Antizipation der Reaktion, Aufmerksamkeit auf ein beliebiges Signal über eine Zeitspanne hinweg
Unsicherheit vs. Sicherheit bzgl. des verlangten Zeitpunkts der Reaktion				

Schädigungen des Kleinhirns können zu gut dokumentierten Störungen bei der Durchführungen von Zielbewegungen führen, die sich in Ataxie, Dysmetrie aber auch Adiadochokinese äußern. Auch das Timing des Lidschlagreflexes lässt sich durch Kleinhirnläsionen eindeutig stören. Insgesamt herrscht aber durchaus Unsicherheit darüber, welche cerebellären Strukturen eine genaue zeitliche Beziehung zwischen CS und CR festlegen. Sogar die Frage, ob die Strukturen überhaupt direkt im Cerebellum liegen ist nicht geklärt, denn auch retikuläre Strukturen werden diskutiert.

Läsionsstudien legen auch eine Rolle des Frontallappens bei der Produktion von Zeitintervallen nahe, wobei eine genaue Ortsbestimmung der neuronalen Systeme schwierig ist, da gut interpretierbare Daten noch sehr selten sind. Rechtstemporale Läsionen und möglicherweise auch dortige Epilepsieherde führen zu Problemen bei der Reproduktion langer Zeitintervalle. Das SMA wird mit Reproduktion von Rhythmen aus dem Gedächtnis in Verbindung gebracht, kommt aber auch stärker zum Einsatz, wenn lange Intervalle produziert werden als kurze Intervalle.

Das posteriore Cerebellum wird aktiv, wenn der Zeitpunkt nicht antizipiert werden kann, sondern in Form einer Reaktion auf ein Signal bestimmt werden muss. Der Vermis und die anteriore Hemisphäre werden mit zunehmender Komplexität oder Neuheit eines zu reproduzierenden Rhythmus stärker aktiv. Außerdem ist die Beteiligung dieser Strukturen nachgewiesen, wenn Zeitintervalle diskriminiert werden müssen. Allerdings kann diese Beteiligung nicht immer repliziert werden. Stattdessen sind auch schon Aktivierung der Basalganglien, des LPi und prämotorischer Areale bei dieser Aufgabe nachgewiesen worden. Die Aktivität der Basalganglien ist andererseits auch abhängig von der Länge der zu diskriminierenden Intervalle. Ferner gehen Schädigungen der Basalganglien mit erhöhter Zeitgebervariabilität beim Fortführungstappen einher.

Außerdem ist Aktivität von verschiedenen parietalen Bereichen als abhängig von der Dauer der zu reproduzierenden oder zu diskriminierenden Intervalle aufgezeigt worden, aber auch wenn die Aufmerksamkeit auf einen bestimmten bekannten Zeitpunkt im Verlauf der Aufgabe gerichtet werden sollte.

Der Frontallappen wird zunächst ohne genaue Lokalisation mit bewusster Zeitwahrnehmung in Verbindung gebracht. Bei Patienten stellt sich mitunter der Eindruck ein, die Zeit würde schneller verstreichen, als dies bei Gesunden der Fall ist. Ebenso scheint der DLPFC im Bereich BA10/46 in Abhängigkeit der Dauer von Intervallen aktiviert zu werden, die reproduziert oder diskriminiert werden sollen.

1.4 Offene Fragen

Insgesamt zeigt sich in der momentan existierenden Literatur kein klares Bild bezüglich neuronaler Strukturen, die dafür sorgen, dass willkürlich durchgeführte Bewegungen genau mit einer vorgegebenen Zeitstruktur gekoppelt werden. Obwohl sich einige Informationen über die Fähigkeit, Zeitdauern zu diskriminieren, angehäuft haben, beschäftigen sich relativ wenige Studien mit der Fähigkeit, Zeitdauern zu produzieren. Insbesondere die Frage, ob das Kleinhirn, oder die Basalganglien generell für Timingprozesse zuständig sind, wird kontrovers diskutiert, wobei die Arbeitsgruppe um Richard Ivry das Kleinhirn als Timingsystem sieht, welches die notwendigen neuronalen Grundlagen für perzeptuelles und motorisches Timing zur Verfügung stellt. Dagegen stellt die Arbeitsgruppe um Deborah Harrington die These auf, dass das Cerebellum nur aktiv ist, wenn motorische Timingprozesse verlangt werden, die Basalganglien jedoch essentiell in beide Arten des Timings (motorisch und perzeptuell) involviert sind.

Obwohl die Frage der zeitlichen Koppelung unterschiedlicher Extremitäten Thema zahlreicher Verhaltensexperimente war, existieren wenige Arbeiten, die direkt die neuronalen Grundlagen bzw. Ursachen für eine solche Koppelung untersucht hätten. Die erwähnten Erkenntnisse von Franz et al. sind die einzigen derzeit vorliegenden Daten. Sie legen den Schluss nahe, dass ein Zeitgeber im Cerebellum ipsilateral zur verwendeten Extremität benutzt wird, jedoch wenn beide Extremitäten gleichzeitig eingesetzt werden, dieser nicht unabhängig vom homologen Zeitgeber der kontralateralen Extremität eingesetzt werden kann. Schließlich existiert bisher keine bildgebende Studie, die die Frage behandelt, **inwieweit die Produktion von Intervallen abhängig oder unabhängig von den eingesetzten Gliedmassen** ist.

Bildgebende Studien, die eine explizite Produktion von Intervallen untersuchen, sind bisher selten und sehen sich mit mehreren Problemen konfrontiert: Zunächst müssen motorische Prozesse von den sensorischen Prozessen getrennt werden. Dies ist zum Beispiel bei Studien gegeben, die Fortführungstapping als Paradigma wählten, um Produktion von Intervallen in der Fortführungsphase im Vergleich zur Enkodierung dieser Intervalle in der Synchronisationsphase zu untersuchen. Diese Studien sind jedoch im Hinblick auf einen verwendeten internen Zeitgeber sehr schwierig zu interpretieren, da bei der Synchronisation entsprechend eines externen Signals (Metronom) die Antizipation dieses Signals eine Rolle spielt und die motorische Aktion auch unter diesen Bedingungen schon motorische Timingprozesse beinhaltet. Um Timing unter zu Hilfenahme eines externen Schrittmachersignals schlüssig interpretieren zu können, müsste die **Rolle der Antizipation**

eines regelmäßig auftretenden Signals bzw. die Korrektur der Abweichung des Produzierten vom vorgegebenen Intervall geklärt werden.

Der von anderen Autoren verwandte Ansatz, die zeitliche Komplexität der zu reproduzierenden Muster zu variieren und zu beobachten, welche neuronalen Systeme abhängig von der Komplexität aktiviert werden, umgeht dieses Problem. Jedoch wurde dieser Ansatz noch nie auf eine Weise umgesetzt, die eine Trennung der motorischen von den sensorischen und kognitiven Prozessen erlauben würde. Dies bedeutet, dass die neuronalen Grundlagen der **Produktion von Intervallen aus dem Gedächtnis bei gesunden Probanden noch nie unabhängig von der Wahrnehmung und Enkodierung dieser Intervalle untersucht** worden sind.

Die vorliegende Dissertation behandelt drei Experimente, die Aufschluss zu den soeben skizzierten Fragen geben sollen.

2 Allgemeines zur eingesetzten Methode

Die meisten Erkenntnisse, die bisher beschrieben wurden, basieren in erster Linie auf Studien an Patienten mit Schädigung des Kleinhirns, der Basalganglien oder von Bereichen der Großhirnrinde. Ein weiterer Teil der Arbeiten verwendet die Methode der Einzelzelleableitung, oder der Mikroläsionen im Tierexperiment. Aufgrund der Möglichkeiten, die diese Art der Untersuchung bietet, wird zumeist die Frage untersucht, ob eine bestimmte Struktur einen Beitrag zur Bewältigung einer bestimmten Aufgabe leistet oder nicht. Möglicherweise wird auch der Versuch unternommen, eine erschöpfende Aussage darüber zu machen, für welche Aufgaben die untersuchte Struktur relevant ist, was natürlich ungleich schwieriger ist. Andersherum ist es ähnlich schwierig, eine erschöpfende Aussage darüber zu machen welche Strukturen – eingebunden in ein funktionelles System – für eine bestimmte Aufgabe relevant oder notwendig sind.

Die zuletzt genannte Frage nach einer vollständigen Ergründung eines neuronalen Systems, welches für eine bestimmte Aufgabe relevant ist, lässt sich prinzipiell nur an einem gesunden Gehirn untersuchen, wobei Methoden in Frage kommen, die in der Lage sind, einen möglichst umfassenden Einblick in die zusammenhängende Funktion verteilter neuronaler Elemente zu eröffnen. In der vorliegenden Arbeit wurde die funktionelle Magnetresonanztomographie eingesetzt. Über die Möglichkeiten, die diese Methode in der hier verwendeten Form bietet, soll der nächste Abschnitt einen kurzen Überblick geben.

2.1 Was wird gemessen?

Wie in einem Übersichtsartikel von Jueptner und Weiller (Jueptner, M. et al., 1995) dargestellt, wird die meiste Energie, die im Gehirn im Ruhezustand verbraucht wird (ca 85 bis 90 %) für den funktionellen Metabolismus zur Verfügung gestellt. Der strukturelle Metabolismus (z.B. Synthese von Proteinen, Nucleotiden und Lipiden) nur 10 bis 15 %. Den größten Anteil am funktionellen Metabolismus wiederum haben Prozesse an Axonendigungen und an Dendriten, also höchstwahrscheinlich Prozesse, die mit der synaptischen Übertragung zu tun haben. Hier ist es vor allem der Ionentransport, der energieaufwendig ist und im Wesentlichen mit Hilfe der Na^+/K^+ -ATPase bewerkstelligt wird. Die Menge der im Gehirn an einer bestimmten Stelle verbrauchten Energie steigt nahezu linear mit der Feuerrate von dortigen Neuronen an (Yarowsky, P., Kadokaro, M., & Sokoloff, L., 1983). Diese Energie wird praktisch ausschließlich durch Abbau von Glukose im Zitronensäurezyklus mit Hilfe von Sauerstoff zur Verfügung gestellt. Im Blutkreislauf wird dazu Sauerstoff in Form von

oxygeniertem Hämoglobin transportiert. Bei Bedarf gibt die Hämoglobingruppe ein Sauerstoffmolekül ab und wird somit zum de-oxy-Hämoglobin deoxygeniert. Als Abbauprodukt entstehen außerdem CO_2 und H_2O . Möglicherweise ist es eine Folge eines erhöhten CO_2 –Partialdruckes im Blut, möglicherweise spielen aber auch andere Faktoren eine Rolle dabei, dass ein erhöhter Energieverbrauch zu einer deutlichen Erhöhung des Blutvolumens in dem Bereich des Kapillarnetzes und insbesondere auf der venösen Seite um die stärkere neuronale Aktivität herum, führt. Dieses erhöhte Blutvolumen setzt etwa 1-2s nach Anstieg des Energiebedarfs ein und hat zur Folge, dass mehr signalgebende Substanz (vorwiegend Wasserstoff-Atome) pro Volumeneinheit im Gehirn auftritt.

2.1.1 Physikalische Grundlagen

Wie das Signal letzten Endes entsteht, ist ein komplexer physikalischer Vorgang, der an dieser Stelle nur skizzenhaft dargestellt werden kann. Wie schon erwähnt, ist die wichtigste signalverursachende Substanz der Wasserstoff in gebundener oder freier Form. Ein Grund ist, dass sehr viel davon im Organismus zu finden ist. Jedoch wichtiger für die Messung von Signaländerungen ist, dass Wasserstoffatome betragsmäßig das größte magnetische Dipolmoment aller Elemente aufweisen.

In einem starken Magnetfeld richten sich die Dipole von Atomkernen parallel und antiparallel zur Richtung der Magnetfeldlinien (z) aus (siehe Abbildung 4). Die parallele Ausrichtung (Up-Spin) ist die energieärmere und hat im Normalfall entsprechend eine höhere Besetzungswahrscheinlichkeit. Der Überschuss an Up-Spins im Vergleich zu Down-Spins ergibt die Nettomagnetisierung. Dabei ist die Achse, um die der Kern rotiert, nicht genau parallel, sondern weicht um einen gewissen Winkel ab. Die Magnetisierungskomponenten eines rotierenden Kerns (Spins) lassen sich also aufteilen in eine Longitudinalmagnetisierung (M_z , entlang des externen Magnetfeldes), und eine Transversalmagnetisierung (M_{xy} , senkrecht zum externen Magnetfeld). M_{xy} wird betragsmäßig mit zunehmender Abweichung ($\alpha =$ Kippwinkel: Abweichung der Richtung des Summenvektors) der Rotationsachse von z größer.



Abb. 4: Spinachse (rot) in Beziehung zum externen Magnetfeld. Die Vektorsumme der einzelnen Spinachsen lässt sich in Longitudinal- und Transversalmagnetisierung (M_z und M_{xy}) aufteilen (rechte Seite)[aus: Wüstenberg, T: MRT Einführung. Unveröffentlichte Präsentation]

Die Achse, um die der Kern rotiert (Spinachse) ist jedoch nicht fest relativ zum externen Magnetfeld, sondern präzediert (torkelt) um Z mit einer bestimmten Geschwindigkeit (Larmorfrequenz), die von der Feldstärke und von Anzahl und Gewicht der Protonen im Atomkern abhängt. Da die Rotationsphasen, in denen sich die einzelnen Kerne befinden, stochastisch verteilt sind, gleichen sich im Normalfall deren Transversalmagnetisierungskomponenten aus. Wird jedoch ein hochfrequenter elektromagnetischer Impuls (HF-Impuls) mit der Larmorfrequenz zusätzlich zu dem statischen Magnetfeld eingestrahlt, so bewirkt dies eine Energieaufnahme durch die einzelnen Spins. Dies äußert sich darin, dass zum einen die Präzessionsbewegung phasenkohärent wird und zum anderen mehr Spins in die antiparallele (energiereichere) Ausrichtung gebracht werden. Nun bilden die kohärent um z präzedierenden Spins eine Transversalmagnetisierung, wobei die Richtung der Transversalmagnetisierung der einzelnen Spins jeweils die selbe ist und sich somit der Betrag im Spinensemble nicht mehr aufhebt, sondern aufaddiert. Die Richtung ändert sich mit der Larmorfrequenz. Dieser Zustand bleibt auch nach Abschalten des HF-Impulses so lange gegeben, bis äußere Einflüsse, auf die weiter unten näher eingegangen wird, entweder die Phasenkohärenz zerstören oder die Spins aus dem antiparallelen Zustand wieder in den parallelen Zustand übergehen. Ein sich schnell räumlich und zeitlich veränderndes elektromagnetisches Feld induziert seinerseits eine Spannung in einem elektrischen Leiter. Eine Leiterspule wird daher so angebracht, dass sie den Strom aufnehmen kann, der durch die schnell oszillierende Transversalmagnetisierungskomponente induziert wird (free induction decay). Diese induzierte Spannung ist es, die als MR-Signal gemessen wird. Abbildung 5 verdeutlicht die Entstehung des MR Signals mit den zugrundeliegenden quantenphysikalischen Prozessen.

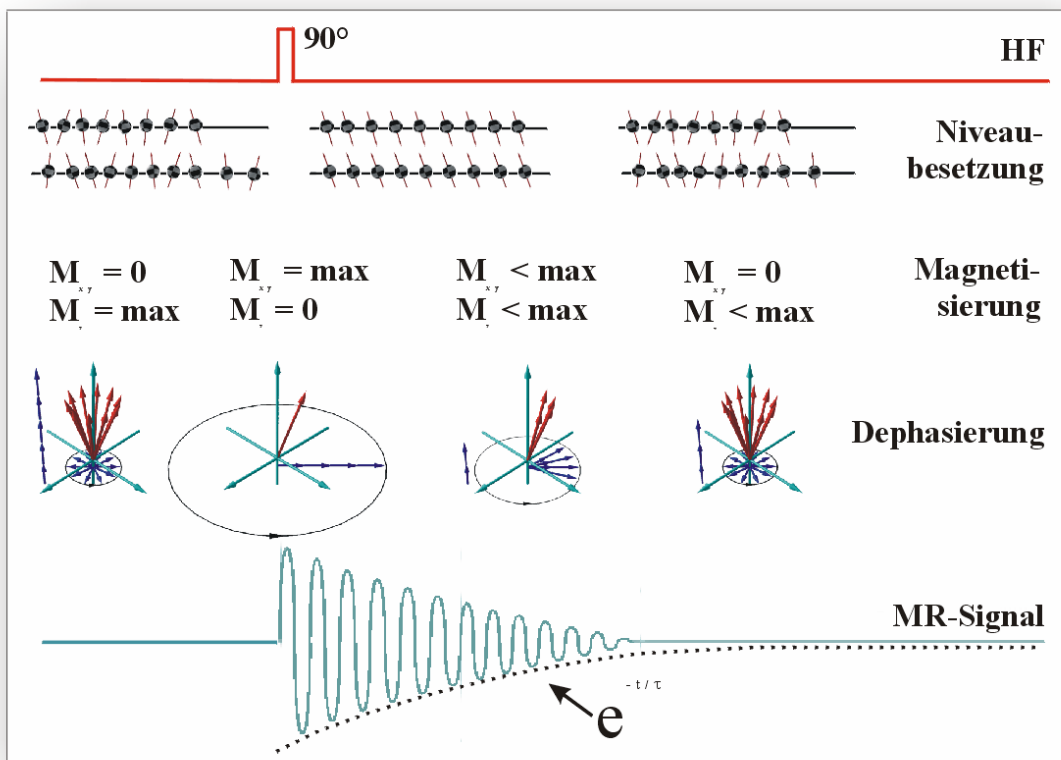


Abb. 5: Entstehung des MR-Signals schematisch am Beispiel der Anregung mit einem HF Impuls, der einen Kippwinkel $\alpha = 90^\circ$ bewirkt.

2.1.2 Relaxationszeiten

Wie schon angedeutet nimmt das messbare Signal recht schnell wieder ab, was verschiedene Gründe hat. Zum einen stellt sich das ursprüngliche Verhältnis von up- und down-Spins wieder ein, das heißt, die Longitudinalmagnetisierung wird wiederhergestellt, weshalb dieser Effekt Longitudinalrelaxation (T1-Relaxation, Spin-Gitter-Relaxation) genannt wird. Nur wenn ein gewisses Ungleichgewicht von up- und down-Spins vorhanden ist, lässt sich eine Transversalmagnetisierung überhaupt messen, da sich sonst die Magnetisierungskomponenten der up- und down-Spins gegenseitig vollständig ausgleichen würden. Die Faktoren die eine T1-Relaxation begünstigen, liegen vor allem in Eigenschaften der Atome, ihren Bindungen etc., also in Eigenschaften des Gewebes. So ist z.B. die vor der Anregung vorhandene Longitudinalmagnetisierung in Fettgewebe schneller wieder erreicht als in Liquor (CSF). Die T1 ist definiert als die Zeit, die verstreicht bis 63% der Longitudinalmagnetisierung wieder erreicht worden sind.

Ein weiterer, vergleichbarer, Effekt entsteht durch Dephasierung der Spins: die Transversalrelaxation (T2-Relaxation, Spin-Spin-Relaxation). Hier wird ein Rückgang der Transversalmagnetisierung erreicht, weil die Vektorsumme der Transversalmagnetisierungskomponenten nur dann maximal ist, wenn alle Vektoren in die gleiche Richtung zeigen, was eben nur bei Phasenkohärenz der Fall ist. Wechselwirkungen zwischen benachbarten Spins (Spin-Spin-Interaktionen) beschleunigen den

Dephasierungsprozess, ebenso wie lokale Magnetfeldinhomogenitäten, die z.B. durch paramagnetische Substanzen verursacht werden. Der Effekt, der durch die letztgenannten Magnetfeldinhomogenitäten hervorgerufen wird, wird T2* Effekt genannt. T2-Relaxation ist definiert als die Zeit, die verstreicht bis 37% der Transversalmagnetisierung zerfallen sind. Auch dies geschieht normalerweise im Fettgewebe schneller als im CSF, so dass das Signal schneller dephasiert, aber dafür auch die Summe messbarer Spins nach der Anregung mit einem HF-Impuls schneller wieder ansteigt.

Eine weitere wichtige MR-physikalische Eigenschaft ist die Umkehrung der Präzessionsrichtung der Spins durch einen HF-Impuls, der die Achsen um 180° umklappt. Im Gegensatz zu einem 90°-Impuls ändert ein solcher 180°-Impuls nichts am momentanen Betrag der Quermagnetisierung. Allerdings ändert er den Verlauf der Transversalrelaxation. Ist nämlich das MR-Signal aufgrund einer Dephasierung schon weitgehend zerfallen, jedoch die Longitudinalrelaxation noch nicht vollständig erreicht, so führt eine Umkehr der Präzessionsrichtung dazu, dass ein sogenanntes Echo des Signals aufgenommen werden kann. Dies erklärt sich dadurch, dass diejenigen Spins, die am schnellsten präzedieren nach der Richtungsumkehr den Phasenvorsprung wieder abgeben. Wenn ein 180°-Impuls zu einem Zeitpunkt TE (Echozeit) nach einem 90°-Impuls (von dem die Transversalmagnetisierung herrührt) gegeben wird, so werden sich nach nochmaligem Ablauf der gleichen Zeitspanne die Phasen der Präzessionsbewegungen wieder synchronisiert haben und der Summenvektor der Transversalmagnetisierung ergibt wieder ein stärkeres Signal. Zu diesem Zeitpunkt kann man ein sogenanntes Spinecho messen. Die Stärke des Signals hängt dann davon ab, wie weit die Longitudinalrelaxation vorangeschritten ist, und wie stark die Transversalmagnetisierung aufgrund Spin-Spin-Interaktionen schon zerfallen ist. Da die Longitudinalrelaxation im Normalfall wesentlich langsamer ist als die Transversalrelaxation, und der Einfluss lokaler Magnetfeldinhomogenitäten durch die Rephasierung eliminiert wird, ist die Stärke des Echosignals praktisch ausschließlich von der Dephasierung durch Spin-Spin-Interaktionen bestimmt, ermöglicht also ein rein T2-Gewichtetes Signal.

Ein ähnlicher echogenerierender Effekt lässt sich erzielen, wenn anstelle des 180°-Impulses ein Magnetfeldgradient in der XY-Ebene geschaltet wird, der die Präzessionsfrequenz an unterschiedlichen Orten entsprechend der dortigen Feldstärke unterschiedlich verändert. Dieser Gradient wird solange angelegt, bis die Spins künstlich dephasiert wurden. Nach kurzer Zeit kann ein gleichstarker Gradient mit umgekehrter Polung angelegt werden, der eine entsprechende Rephasierung der Spins einleitet. Das messbare Signal wird durch diesen Echogradienten entsprechend der noch vorhandenen Transversalmagnetisierung wieder

größer. Außerdem fällt die natürlich auftretende Dephasierung aufgrund lokaler Wechselwirkungen zwischen benachbarten Spins (T2-Relaxation) weniger stark ins Gewicht, jedoch tragen natürlich auftretende lokale Magnetfeldinhomogenitäten (T2*-Relaxation) weiterhin zur Dephasierung und somit zum Abbau der Transversalmagnetisierung bei. Gradientenechosequenzen sind also im Vergleich zu Spinechosequenzen stärker T2* gewichtet. Gradientenechosequenzen haben den Vorteil, dass sehr schnell hintereinander mehrere Echosignale als Resultat auf einen einzigen Anregungsimpuls erzeugt werden können. Diese Echos können auch separat mit einem Frequenzkodierungsgradienten versehen werden. Dies ermöglicht die Aufnahme eines MR-Signals in zwei Dimensionen auf einen einzigen HF-Impuls hin.

Wie eine solche Gradientenechosequenz anschaulich aussehen kann, soll am Beispiel einer EPI-Sequenz im Folgenden kurz beschrieben werden.

Echo-Planar-Imaging (EPI)

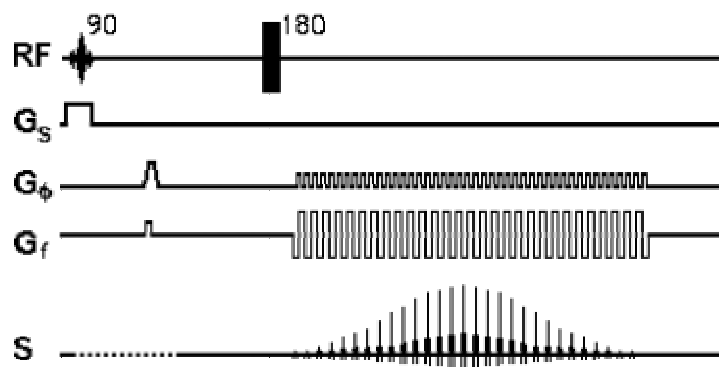


Abb 4: HF-Impuls und Gradientenabfolge bei einer SE-EPI Sequenz.

G_s =Schichtselektionsgradient; G_ϕ =Phasenkodierungsgradient; G_f =Readoutgradient (Frequenzkodierungsgradient); S =Signalstärke. [aus: Joseph P. Hornak "The basics of MRI", URL: <http://www.cis.rit.edu/htbooks/mri/inside.htm>]

Seit die ersten EPI-Messesequenzen beschrieben und eingesetzt wurden (Farzaneh, F., Riederer, S. J., & Pelc, N. J., 1990; Stehling, M. K., Turner, R., & Mansfield, P., 1991; Bruder, H., Fischer, H., Reinfelder, H. E., & Schmitt, F., 1992) hat sich im wesentlichen nichts daran geändert, dass diese Methode die schnellste MR-Messesequenz ist, die zur Aufnahme funktioneller MR-Bilder eingesetzt werden kann.

Zu Beginn wird ein Schichtselektionsgradient angelegt, um zu gewährleisten, dass die Stärke des Magnetfeldes in einer Raumrichtung kontinuierlich ansteigt. Während dieser Gradient anliegt, wird ein 90° HF-Impuls mit einer bestimmten Frequenz, bzw. einem bestimmten

Frequenzband gegeben. In einer bestimmten Schicht (in der die zur Magnetfeldstärke proportionale Larmorfrequenz mit der Frequenz des 90° -Anregungspulses übereinstimmt) werden daraufhin einige Kernspins auf ein höheres Energieniveau gebracht und die Präzessionsbewegungen phasensynchronisiert. Sofort nach Abschalten des HF-Impulses wird auch der Schichtselektionsgradient abgeschaltet. Für eine genau definierte Zeit wird dann ein Phasencodiergradient in der zweiten Raumdimension und ein Frequenzcodiergradient in der dritten Raumdimension angelegt. Dies bewirkt eine künstliche Dephasierung der Spins, die in beiden Raumrichtungen graduell stärker wird. Als nächstes wird ein 180° -Impuls gegeben. Somit wird die Generierung eines Spin-Echos eingeleitet. Wie in Abbildung 4 zu sehen ist, hat dieses Echo sein Maximum nach nochmaligem Ablauf der Echozeit. Dieses Spinecho kann nun allerdings durch das Anlegen von weiteren Phasencodiergradienten in der gleichen Raumrichtung wie zuvor an bestimmten Orten beschleunigt werden. Ein sehr kurz angelegter Gradient führt dazu, dass diejenigen Spins, die zuvor sehr wenig dephasiert wurden, nach Ende des kurzen Gradienten wieder rephasiert sind. In diesem Zustand, in dem die Spins einer angeregten Schicht an einem bestimmten Punkt einer Raumdimension rephasiert sind, wird ein Frequenzcodiergradient angelegt, um die dritte Dimension zu kodieren. Während dieser Gradient anliegt, wird das Signal aufgenommen. Nun wird ein weiterer kurzer Phasencodiergradient angelegt, wodurch auch diejenigen Spins, die zuvor stärker dephasiert wurden, wieder in Phase kommen und demzufolge durch einen weiteren Frequenzkodierungsgradient und der dazugehörigen Signalaufnahme das Signal auf einer weiteren Linie entlang der frequenzkodierten Achse bestimmt werden kann. So wird Stück für Stück auf der phasenkodierten Achse vorangeschritten, bis der letzte Phasencodiergradient die zuvor erfolgte Dephasierung vollständig aufgehoben hat. Die Anzahl der geschalteten Gradienten bestimmt die räumliche Auflösung entlang der phasenkodierten Achse.

Wie man sieht, ist somit die Aufnahme einer zweidimensionalen Schicht nach einmaliger Anregung durch einen 90° -Impuls und zusätzlich einem einzigen Echopuls möglich. Die Geschwindigkeit mit der diese Schicht gemessen werden kann, ist abhängig von den Eigenschaften und technischen Möglichkeiten, wie schnell die Gradientenspulen angesteuert werden können, um einen gewünschten Magnetfeldgradienten zu erzeugen. Die Aufnahme einer Schicht mittels 64 Gradientenechos, die ihrerseits in 64 Frequenzkomponenten zerlegt werden, führt zu 64×64 Messpunkten, die auf modernen MR-Scannern in weniger als 100 ms aufgenommen werden können.

Mit der Tatsache, dass nur ein Anregungsimpuls pro Schicht gegeben wird ist ein weiterer Pluspunkt von EPI verbunden. Jeder HF-Impuls führt zu Resonanz in den Atomkernen, was

gleichbedeutend ist mit Energieaufnahme. Diese Energieaufnahme äußert sich nicht nur in den bisher beschriebenen Phänomenen, sondern führt auch zu einer Erhöhung der Molekularbewegung, also zu einem Temperaturanstieg. Wird zu viel HF-Energie auf das Gewebe eingestrahlt, so ist dieser Temperaturanstieg durchaus messbar und kann entsprechende chemische oder physiologische Konsequenzen (Eiweissdenaturierung, Druckerhöhung im Glaskörper des Auges, o.ä.) nach sich ziehen. Daher ist bei reinen Spinechosequenzen ein Faktor, der die Messgeschwindigkeit limitiert, die Menge an eingestrahelter Energie pro Zeit.

Die häufige Veränderung der Magnetfeldgradienten bei einer solchen Meßsequenz hat allerdings auch einen Nachteil. Die hochfrequente Schaltung bringt eine deutliche mechanische Beanspruchung der Magnetspulen mit sich, die zu Resonanzschwingungen des Scanners mit dazugehörigen Geräuschen führt. Bei EPI kann die Lautstärke dieser Geräusche je nach Scannermodell und verwendeter Sequenz ca. 100 dB betragen.

Die im Vergleich zu reinen Spinecho-Sequenzen erhöhte T2*-Gewichtung ist im Falle der funktionellen Messung erwünscht, da sie eine Grundlage bietet für die Sensitivität der Messung in Bezug auf Konzentrationsunterschiede von Deoxy-Hämoglobin. Diese Konzentrationsunterschiede, die wie oben beschrieben den BOLD-Effekt ausmachen, tragen etwa 3% zu dem gemessenen Signal bei. Dementsprechend gering ist das Signal-Rausch-Verhältnis, wobei EPI Sequenzen aufgrund ihrer relativ starken Abhängigkeit von dem eindeutig metabolisch bestimmten Parameter der Blutoxygenierung in Bezug auf die Messung von neuronaler Aktivität das beste Signal-Rauschen-Verhältnis aller MR-Sequenzen aufweisen.

Weitere Messequenzen

Eine Messequenz, die ebenfalls T2*-gewichtet ist und sich somit für die Darstellung des BOLD-Kontrastes eignet, wurde 1988 von Frahm und Kollegen vorgestellt (Frahm1988). Da sie mit HF-Impulsen arbeitet, die einen relativ geringen Kippwinkel verursachen, und dadurch relativ schnelle Messungen ermöglicht, wird sie Fast Low Angle Shot (FLASH) genannt.

Jedoch wird, wie in Abbildung 5 verdeutlicht ist, bei FLASH im Gegensatz zu EPI ein HF-Impuls für jeden messbaren Ort auf der phasenkodierten Achse gegeben. Dies bedeutet, dass auch jedes Mal bevor der nächste HF-Impuls gegeben wird, eine bestimmte Zeit gewartet werden muss, bis die Longitudinalrelaxation so weit vorangeschritten ist, dass jede Anregung bei gleichen Ausgangsbedingungen geschieht. Obwohl die Dauer der T1-Zeit durch einen kleinen Kippwinkel ("Low Angle") möglichst kurzgehalten wird, dauert diese Art der

Messung insgesamt deutlich länger als EPI. Andererseits ist durch die geringere Beanspruchung der Gradientenspulen auch die mechanische Belastung und damit die Lärmentwicklung deutlich geringer.

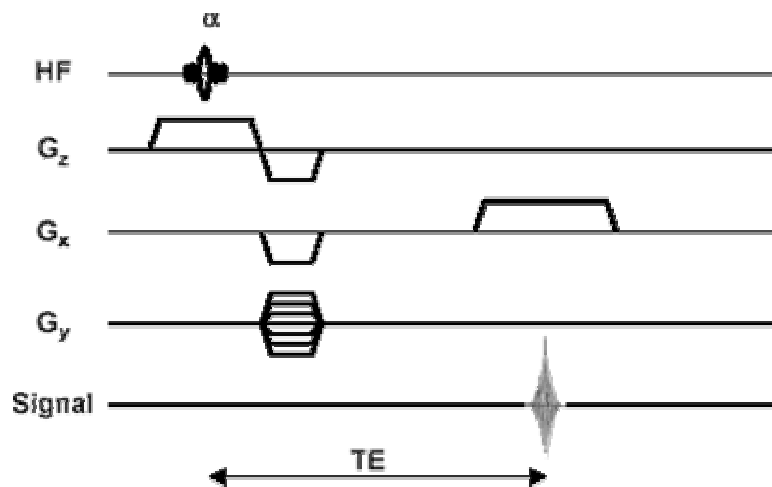


Abb 5: HF-Impuls und Gradientenabfolge bei einer FLASH Sequenz.

G_z =Schichtselektionsgradient; G_x =Phasenkodierungsgradient;

G_y =Frequenzkodierungsgradient. [aus: T. Kaulisch: "Einführung

in die Magnetresonanztomographie"; URL:

http://www.ifn-magdeburg.de/speclabs/sl6/sl6_teach_de.jsp

Da die Vorteile der geringen Lärmbelastung allerdings für die hier untersuchten Fragestellungen nicht sehr gravierend sind, bietet sich eher die insgesamt auch weitaus gebräuchlichere Aufnahme von EPI Sequenzen an. Hierdurch wird es möglich, mehr Daten in der gleichen Zeit aufzunehmen und somit das Signal-Rauschen-Verhältnis zu verbessern, die Dauer des Experimentes zu reduzieren, was wiederum Störeinflüsse durch Ermüdung und vermehrte Bewegungsartefakte minimiert.

2.2 Wie wird das Signal analysiert?

Nach der Messung liegen Daten vor, die den Verlauf des EPI-Signals in einzelnen Voxeln theoretisch unabhängig voneinander beschreiben. Praktisch haben natürlich die physiologischen Veränderungen während eines Experiments eine gewisse räumliche Ausdehnung, womit logischerweise auch das EPI-Signal von benachbarten Voxeln durch die selbe experimentelle Manipulation beeinflusst und daher statistisch abhängig sein kann. Über die räumliche Ausdehnung der messbaren physiologischen Veränderungen liegen bislang nicht allzu viele Erkenntnisse vor. An dieser Stelle soll dieser Punkt auch nur erwähnt werden, um klarzumachen, dass die Daten aus nahe beieinanderliegenden Voxeln nicht unbedingt statistisch unabhängig sind. Ebenso sind natürlich die Daten in ihrem zeitlichen Verlauf abhängig. Wie schon erwähnt, sind die physiologischen Veränderungen auf erhöhten

O₂-Bedarf hin erst nach etwa 15 Sekunden wieder normalisiert. Die Datenaufnahme kann jedoch wesentlich schneller erfolgen, so dass die Daten mit einem statistischen Verfahren analysiert werden müssen, das für diese Form der Abhängigkeit geeignet ist.

Versucht man, neuronalen Systeme zu lokalisieren, die für bestimmte Leistungen verantwortlich sind, so geht man natürlich davon aus, dass diese Systeme stärker aktiv sind, solange die entsprechende Leistung erbracht wird. Ziel der Datenanalyse ist es also, Orte im Gehirn zu identifizieren, an denen die neuronale Aktivität höher ist, solange eine bestimmte Leistung erbracht wird. Eine Möglichkeit dazu ist, die untersuchte Leistung von Versuchspersonen in einem bestimmten zeitlichen Ablauf zu fordern und zu überprüfen, in welchen Voxeln sich die Aktivität in gleichem Maße wie die erbrachte Leistung verändert. Man kann also zum Beispiel die Hypothese testen, dass die Veränderung der Aktivität, die sich wie oben besprochen in einer Erhöhung des BOLD-Signals widerspiegelt, mit der Veränderung eines Leistungsparameters korreliert. Anstelle eines Leistungsparameters kann auch die Intensität eines bestimmten Stimulus oder einfach das Vorhandensein eines solchen Reizes auf einen Zusammenhang mit dem BOLD-Signal untersucht werden. Für die Untersuchung solcher Zusammenhänge eignet sich ein Allgemeines Lineares Modell, welches hypothetische Signalveränderungen modelliert und anhand der BOLD-Signale in jedem einzelnen Voxel überprüft wird. An denjenigen Stellen, an denen das aufgestellte Modell den BOLD-Verlauf mit einer bestimmten Irrtumswahrscheinlichkeit beschreibt, kann die Hypothese als bestätigt gelten.

Um die Aussagekraft der Daten zu erhöhen und Unsicherheit bzw. Fehler aus der Messung zu eliminieren, können verschiedene Quellen der Fehlervarianz in Vorverarbeitungsschritten minimiert werden. Die Software, die für diese Datenverarbeitungsschritte eingesetzt wurde, wird seit 1996 vom Wellcome Department an der FIL in London zur Verfügung gestellt (www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm). Zum Einsatz kam in der vorliegenden Arbeit die Version von 1999 mit den aktuellen Patches. Da diese Verarbeitungsschritte in vergleichbarer Form bei allen Experimenten dieser Arbeit zum Einsatz kamen, sollen sie im folgenden näher erläutert werden.

2.2.1 Datenvorverarbeitung

Realignment

Obwohl die Versuchspersonen im Verlauf eines fMRT-Experimentes wenig Bewegungsfreiheit haben, bleibt es nicht aus, dass der Kopf in dem Messraum bewegt wird. Dies hat zur Folge, dass im Verlauf der Zeit eine andere neuronale Struktur an dem Ort zu

liegen kommen kann, der an einer bestimmten Koordinate im Messraum repräsentiert ist. Demzufolge kann sich auch das Signal in dem entsprechenden Voxel ändern, ohne dass dies Resultat einer veränderten neuronalen Aktivität darstellt.

Deshalb wird versucht, die Signalintensität im Voxelraum so zu korrigieren, dass man das neu errechnete Bild gegenüber dem unkorrigierten als verschoben betrachten kann. Beispielsweise könnte ein Voxel, welches zu Anfang der Messung ein hohes Signal aufweist, weil es aus dem mit Liquor gefüllten Subarachnoidalraum stammt, nach einiger Zeit ein geringes Signal aufweisen, weil an der gleichen Stelle nun möglicherweise Schädelknochen liegt. Alle Voxel in dem später aufgenommenen Bild müssten um einen bestimmten Betrag verschoben werden, um zu gewährleisten dass keine Bewegungsartefakte die Messreihe beeinflussen.

Um ein Verfahren auszuwählen, welches den Betrag einer solchen Verschiebung bestimmt, muss man sich zwei Dinge vergegenwärtigen: 1) Die zu verschiebenden Aufnahmen zeigen ein und die selbe anatomische Struktur an einem anderen Ort, und 2) Die Veränderung im EPI-Signal, die durch den BOLD-Effekt verursacht wird, macht maximal etwa 2 - 5% des Gesamtsignals aus. Demgegenüber schwanken Signalintensitäten zwischen unterschiedlichen Gewebsarten um etwa 80 - 90%. Es wird also angenommen, dass Signalveränderungen, die durch physiologische Aktivität entstehen, für die räumliche Anpassung der aufgenommenen Bilder keine wesentliche Rolle spielen. Sie werden als Fehlergröße betrachtet und beim Bestimmen von Verschiebungsparametern nicht berücksichtigt (Friston, K. J. et al., 1995a).

Da vor dem Realignment die Bilder jeweils die gleichen Strukturen an möglicherweise unterschiedlichen Orten zeigen, müssen die Verschiebungsparameter so bestimmt werden, dass durch die Verschiebung nichts an der Form einzelner Regionen des Bildes geändert wird. Jede in Frage kommende Verschiebung lässt sich als Kombination von sechs Parametern darstellen: Mit anderen Worten, es werden nur affine Abbildungen verwendet. Drei Parameter stellen lineare Verschiebungen dar, wobei drei alle Voxel um den selben Betrag in die selbe Richtung verschoben werden, drei weitere Parameter stellen Rotationen um eine der Raumachsen dar.

Kombinationen der Verschiebungsparameter werden für jedes Bild der Zeitreihe so bestimmt, dass die Signalintensität nach der Verschiebung an jedem Ort bei dem zu verschiebenden Bild möglichst identisch mit einem Referenzbild ist. Die Abweichung von Objekt und Referenzbild wird bestimmt über die Summe der Abweichungsquadrate jedes einzelnen Voxels. Zur Veranschaulichung dient Abbildung 6, die Differenzbilder unterschiedlich stark verschobener fMRT-Aufnahmen darstellt.

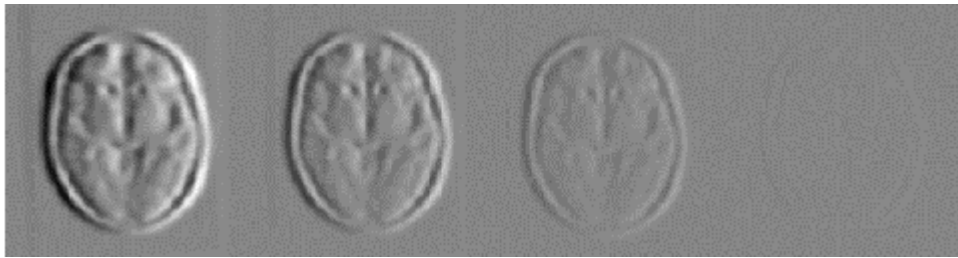


Abb. 6: Darstellung der Differenzwerte zwischen einem Bild und dem selben Bild um einen bestimmten Betrag verschoben. Das Ausmaß der Verschiebung nimmt von links nach rechts ab.

Man sieht, dass insbesondere an Kanten zwischen Schädel und Liquor, aber auch zwischen Schädel und Fettgewebe die Differenzen besonders groß sind. Diese Grenzen tragen also zur gesamten Summe der Abweichungsquadrate (SAQ) besonders viel bei. Mittels eines iterativen Algorithmus (Ashburner, J., Andersson, J. L., & Friston, K. J., 2000) wird die Verschiebung bestimmt, die zu minimalen SAQ führen. Dabei sollten natürlich nicht nur Verschiebungen um volle Voxelgrößen berücksichtigt werden. Nimmt man jedoch an, dass ein Voxel, der beispielsweise 3x3x3 mm groß ist um 1 mm in eine bestimmte Richtung verschoben werden soll, so stellt sich die Frage, wie stark die Signalintensität an dieser Stelle sein müsste, an der tatsächlich nicht gemessen wurde. Dies bringt das Problem der Interpolation zwischen benachbarten Voxeln auf. Abbildung 7 soll dieses Problem veranschaulichen.

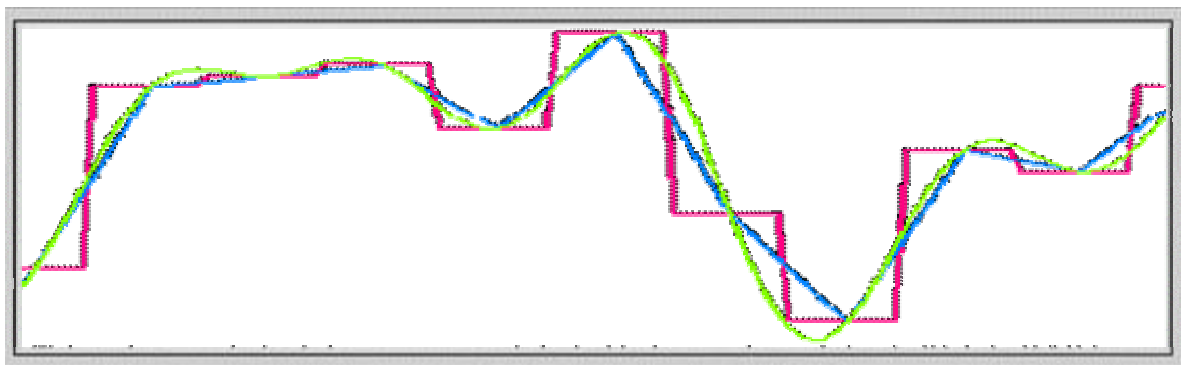


Abb. 7: Interpolation der Signalintensität zwischen benachbarten Voxeln. Um Aussagen über die Signalintensität zwischen den diskret verteilten Messpunkten (rot dargestellt mit einer Stufe zwischen zwei benachbarten Messpunkten) zu machen, kann man entweder annehmen, dass Signalintensitäten zwischen zwei benachbarten Voxeln linear (blau) oder unter Zuhilfenahme von Sinusfunktionen (grün dargestellt) interpoliert werden.

Wurden optimale Verschiebungsparameter gefunden, so können die Voxelwerte des Objektbildes in einem zweiten Schritt neu berechnet werden.

Dabei scheint die Interpolation unter Verwendung von Sinusfunktionen physiologisch plausibler, da – wie Abbildung 7 zeigt – bei der Verwendung einer linearen Interpolation davon ausgegangen wird, dass die stetige räumliche Verteilung der tatsächlichen Signalintensität Ecken aufweist, für die keine plausible physiologische Grundlage angeführt werden kann. Im Gegenteil sollte man davon ausgehen, dass räumliche Veränderungen im Signal nicht sprunghaft auftreten, sondern allmählich, also eine sinc-basierte Interpolation realitätsgetreue Ergebnisse bringt.

Die Aufteilung des Prozesses in zwei Schritte ist sinnvoll. Zwar wird bei der Bestimmung der Verschiebungsparameter schon implizit eine Interpolation vorgenommen, um zu ermitteln, ob die Abweichung der Signalintensitäten nach der Verschiebung ein Minimum erreicht hat. Jedoch muss die Berechnung eines neuen Voxelwertes, der die Signalintensität nach dem Realignment bestimmt, nicht durchgeführt werden, bevor alle weiteren Verarbeitungsschritte, bei denen Raumtransformationen auftreten, abgeschlossen sind. Eine weitere Raumtransformation, der die fMRT-Aufnahmen unterzogen werden, ist die Normalisierung, auf die im nächsten Abschnitt eingegangen wird.

Räumliche Normalisierung

Gehirne verschiedener Personen weisen oftmals verblüffend wenig Ähnlichkeit miteinander oder mit dem Gehirn eines Lehrbuches oder Referenz-Atlas auf. Dies gilt weniger für den prinzipiellen Aufbau bzw. für das Vorhandensein unterschiedlicher voneinander differenzierbarer anatomischer Strukturen, als vielmehr für den Ort, an dem diese Strukturen zu finden sind. Auch wenn die relative Position zueinander noch ziemlich verlässlich definiert ist, so sind absolute Größen- bzw. Positionsangaben, die für ein "normales" Gehirn gelten sollen, höchstens auf der Basis von Wahrscheinlichkeitsaussagen (Probability maps) zu machen (Rademacher, J. et al., 2001; vgl. Toga, A. W., Thompson, P. M., Mega, M. S., Narr, K. L., & Blanton, R. E., 2001)

Möchte man allerdings Aussagen darüber machen, welche Strukturen bei der Normalpopulation an der Durchführung bestimmter Aufgaben beteiligt sind, so lassen sich prinzipiell zwei unterschiedliche Wege verfolgen. Man könnte für jede Person der untersuchten Stichprobe versuchen zu bestimmen, welche Struktur bei der Aufgabe verwendet wird, indem man die Koordinaten, an denen sich eine aufgabenkorrelierte Aktivierung zeigt, mit den jeweiligen individuellen anatomischen Strukturen abgleicht. Dieses Vorgehen ist allerdings problematisch, da es nicht immer möglich ist, auf den T2*-gewichteten EPI-Aufnahmen anatomische Strukturen eindeutig zu identifizieren. Ebenfalls ist

es problematisch, die funktionellen EPI-Aufnahmen auf T1-gewichtete (anatomische) Aufnahmen desselben Individuums zu überlagern, da die unterschiedlichen Aufnahmetechniken eine jeweils andere Transformation des Signals in einen Bildraum und somit eine unterschiedliche Verzerrung der Aufnahmen mit sich bringt. Dies wiederum bedeutet, dass dieselben Koordinaten auf den beiden unterschiedlich aufgenommenen Bildern nicht unbedingt von derselben Quelle stammen, selbst wenn der Kopf bei beiden Aufnahmen jeweils an genau demselben Ort positioniert war. Zudem ist die individuelle Bestimmung anatomischer Strukturen für jede VP ein sehr zeitaufwendiges Verfahren, dessen Nutzen angesichts der oben erwähnten Probleme fragwürdig erscheint.

Also wird üblicherweise ein Weg gewählt, die funktionellen Aufnahmen jeder Versuchsperson in ein Koordinatensystem zu transformieren, von dem bekannt ist, welche Koordinate zu welcher anatomischen Struktur gehört. Dies bringt zusätzlich den Vorteil, dass statistische Vergleiche zwischen Individuen oder Gruppen praktikabel angestellt werden können, indem man Voxel für Voxel Vergleiche anstellt. Dies liefert natürlich nur dann sinnvolle Aussagen, wenn man davon ausgehen kann, dass die miteinander verglichenen Voxel die gleiche Struktur repräsentieren. Die dafür notwendige Transformation einer individuellen MRT-Aufnahme in ein Norm-Koordinatensystem wird Normalisierung genannt. Prinzipiell kann man zwei unterschiedliche Formen der Normalisierung unterscheiden: Label-basierte Methoden versuchen, die Position einiger eindeutig zu identifizierender Stellen der beiden aufeinander anzupassenden Gehirne zu bestimmen. Die Abweichung dieser Positionen wird durch eine räumliche Transformation eliminiert. Solche Transformationen sind auf Vorannahmen gegründet, die beispielsweise ad hoc eine Beschränkung dafür einführen, wie stark sich die Raumtransformationen benachbarter Punkte voneinander unterscheiden dürfen. In diesem Fall wird also eine bestimmte Glätte in die Transformationsfunktion eingebracht. Solche Label-basierte Methoden haben den Nachteil, dass vergleichbare Labels (z.B. Commissurenbahnen, Cortexoberfläche, oder Extrempunkte wie der vorderste oder hinterste Teil des Gehirns) in unterschiedlichen Gehirnen, vor allem mit T2 gewichteten Aufnahmen, schwer automatisch zu identifizieren sind und dabei oft subjektiv gearbeitet werden muss. Ein weiteres Problem ist die Frage, wie die Transformation zwischen den eindeutig bestimmten Labels aussehen soll.

Eine Alternative ist, ähnlich wie bereits beim Realignment beschrieben, für das gesamte Volumen ein Abweichungsmaß zu einem Referenzvolumen zu bestimmen, und Raumtransformationen einzusetzen, die diese Abweichung minimieren. Dabei können die Transformationsparameter innerhalb bestimmter Randbedingungen prinzipiell für jeden

einzelnen Voxel unabhängig bestimmt werden. Als Randbedingung gilt, dass die ordinale Anordnung der Voxel beibehalten bleibt, also Voxelwerte z.B. nicht vertauscht werden. Je nach Bedarf kann man den Unterschied zwischen den Transformationsparametern zweier benachbarter Voxel auf ein definiertes Maximum beschränken, um starke Verzerrungen auf kleinem Raum zu verhindern. Die in den vorliegenden Studien zur Normalisierung eingesetzte Prozedur wurde zu wesentlichen Anteilen von John Ashburner (2000) entwickelt und läuft in mehreren Schritten ab.

Eine Betrachtung von *a priori* Information über die bekanntermaßen auftretende Varianz der Kopfgröße und -form wird in die Bestimmung eines Ausgangsparameters einbezogen. Dieser Parameter bestimmt, ob in einem späteren Schritt stärkere Deformationen in kleinen regional begrenzten Bereichen vorgenommen werden (wenig „Regularisierung“) oder ein größeres Gewicht auf Deformationen in geringeren räumlichen Frequenzbereichen gelegt wird. Eine niedrigere Gewichtung von Transformationen mit hoher Raumfrequenz verhindert eine genaue Anpassung kleiner Strukturen an das Referenzgehirn und kann insbesondere bei der Bearbeitung von Gehirnen die Besonderheiten wie Läsionen, Tumoren, etc aufweisen sinnvoll sein. Vereinfacht gesagt gilt bei dem eingesetzten Verfahren die Regel, dass ein stärkeres Gewicht auf Transformationen niedriger Raumfrequenz (grobe Anpassung) gelegt wird, solange die *a priori* angenommene Abweichung groß ist.

Sind diese Gewichtungen festgelegt, so wird eine affine Registrierung des zu normalisierenden Volumens mit dem Referenzvolumen vorgenommen, so wie sie im Abschnitt "Realignment" beschrieben ist.

Schließlich werden nichtlineare Transformationen vorgenommen. Hierbei bestimmen sich die Transformationsparameter aus Linearkombinationen eines Sets von diskreten Sinus- und Cosinusfunktionen, wie sie in Abbildung 8 beispielhaft für zweidimensionale Abbildungen dargestellt sind.

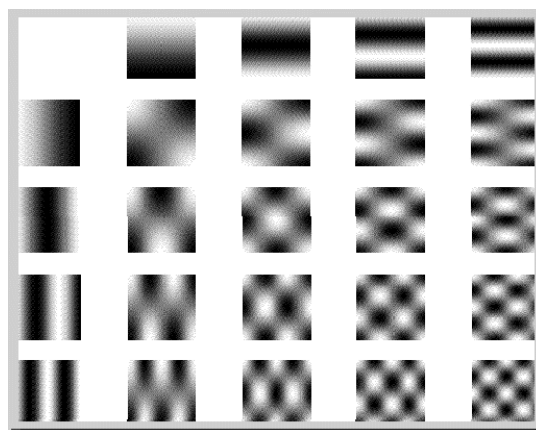


Abb. 8: Beispiel von Cosinus Basisfunktionen die zu einer nichtlinearen Transformationsfunktion kombiniert werden können

Nun werden diejenigen Linearkombinationen von Basisfunktionen bestimmt, die zu einer minimalen Summe der Abweichungsquadrate zwischen Referenzvolumen und zu normalisierendem Volumen führt. Da hierbei verschiedene Linearkombinationen zu lokalen Minima führen können, ist an dieser Stelle die Auswahl bzw. die anfängliche Gewichtung der Basisfunktionen relevant, um zu sinnvollen Lösungen zu gelangen.

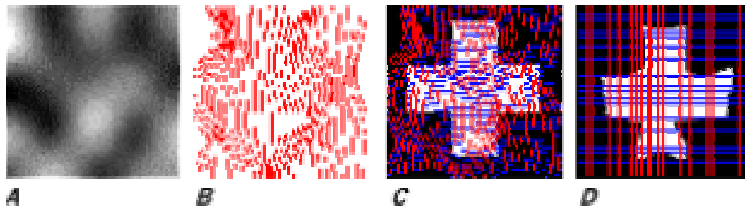


Abb. 9: A) Transformationsfunktion für eine Verschiebungsrichtung (hell: Verschiebung nach rechts, dunkel: Verschiebung nach links); B) Deformationsfeld für die betrachtete Richtung; C) Deformationsfelder zweier Richtungen über eine Beispielfigur gelegt; D) Die Beispielfigur nach Anwendung der Raumtransformationen

Die Bestimmung einer optimalen Transformation wird in einem iterativen Prozess so lange wiederholt, bis die Summe der Abweichungsquadrate zwischen Objekt und Referenzvolumen ein Abbruchskriterium erreicht hat oder eine maximale Anzahl von Iterationen überschritten ist. Bei den vorliegenden Arbeiten wurde die Normalisierung durch Erreichen des Abbruchskriteriums abgeschlossen. Für die weiteren Iterationsschritte werden ebenfalls wieder Ausgangsparameter unter Einbeziehung der oben beschriebenen *a priori* Schätzung angenommen.

Räumliche Glättung

Der letzte Schritt der räumlichen Vorverarbeitung besteht in einer Glättung der Daten. Dies ist unter mehreren Aspekten betrachtet sinnvoll. Zum einen kann man davon ausgehen, dass der messbare physiologische BOLD-Effekt eine bestimmte räumliche Ausdehnung besitzt und nicht auf beliebig kleine Orte beschränkt sein kann. Dies liegt zum einen begründet in der Tatsache, dass Neurone in Netzwerken aktiviert werden, wobei ein generelles Architekturprinzip im Cortex (Kaas, J. H., Nelson, R. J., Sur, M., & Merzenich, M. M., 1981) besagt, dass benachbarte Neuronen einander gegenseitig erregen, während weiter entfernte gehemmt werden. Dieses Prinzip bildet die Grundlage für die Verschaltung eines bestimmten selbstorganisierenden Netzwerktypes, des Kohonen-Netzes. Zumindest Aufgaben wie Mustererkennung, Lernen und Kategorisieren, Abstrahieren von Merkmalen kann dieser

Netzwerktyp erfolgreich bearbeiten und zeigt dabei eine modulare und topographische Organisation der Netzwerke, vergleichbar mit primären und sekundären sensorischen und motorischen Zentren im Kortex. Wie groß die neuronalen Netze sind, die räumlich zusammenhängend gleichzeitig aktiviert werden, lässt sich aus den Kenntnissen über die Funktionsweise dieser Netze nicht ableiten, da das Prinzip sich schon mit sehr wenigen Neuronen verwirklichen lässt. Das oben beschriebene Architekturprinzip der Säulenstruktur ist jedoch im primär visuellen Kortex relativ gut erforscht und geht davon aus, dass gemeinsam aktivierte Säulen beispielsweise im visuellen Cortex eine Breite von etwa 0,2 – 0,3 mm haben (Hubel, D. H., 1988).

Ein weiterer Anlass zur Erwartung einer noch größeren räumlichen Ausdehnung des messbaren Effektes liegt in der Tatsache, dass der Blutfluss im Kapillarnetz um die Stelle erhöhter neuronaler Aktivität herum sowie in den Blutgefäßen auf der venösen Seite durch die verstärkte neuronale Aktivität beeinflusst wird.

Wie man aus der oben beschriebenen Entstehung des fMRT-Signals ableiten kann, hängt die mögliche räumliche Auflösung unter anderem von der Steilheit der geschalteten Gradienten, beziehungsweise von der Breite des Frequenzbandes des Anregungspulses ab. Des Weiteren beeinflusst die Dauer des Phasencodiergradienten und die Auslesezeit die mögliche räumliche Auflösung. Die Gradienten lassen sich über ein räumlich begrenztes Blickfeld (FOV) anlegen. Soll, wie in den vorliegenden Studien, der ganze Kopf gemessen werden so wird ein FOV von 20 cm betrachtet.

Die Magnetresonanztomographen, die bei den vorliegenden Experimenten zum Einsatz kamen, ermöglichten eine Auflösung von 64x64 Bildpunkten pro Schicht in ca. 125 ms (Siemens Vision) und mit modifizierter EPI-Sequenz in ca. 100 ms (GE). Diese Anzahl von Bildpunkten in dem FOV von 20 cm führt zu einer Pixelgröße von 3,125 mm x 3,125 mm.

Wie jede Messung ist auch die fMRT Messung mit Messfehlern behaftet, die sich in einem Rauschen der Signalintensität äußert. Das Signal-Rausch-Verhältnis wird technisch bedingt schlechter, wenn man versucht, die räumliche Auflösung weiter zu erhöhen. In Anbetracht der oben genannten Annahme einer zwar nicht genau quantifizierten, aber doch als relevant angenommenen räumlichen Ausdehnung der Signalquelle schien eine höhere räumliche Auflösung in den vorliegenden Studien nicht wünschenswert.

Um das Signal-Rausch-Verhältnis weiter zu verbessern, wird versucht, nichtphysiologische Anteile in der Signalschwankung zu identifizieren und zu eliminieren. Da einzelne Punkte stark erhöhter oder erniedrigter Signalintensität zwischen vergleichbar intensiven Nachbarn physiologisch unplausibel erscheinen, ist ein Ansatz zum Eliminieren von Rauschen die

räumliche Glättung des Signals. Wie später noch genauer beschrieben wird, erhöht die aus der Glättung resultierende Annäherung der Intensitätsverteilung an eine Normalverteilung auch die statistische Power der angewandten Analyse.

Zur Glättung wird ein gewichteter Moving-Average Filter in allen Raumdimensionen über die Daten gelegt. Die Gewichtung besteht in einer Gauss-Glocke mit einer festzulegenden Breite. Je nach Einsatzbereich kann es sinnvoll sein, die benachbarten Voxel stärker oder schwächer in den neu berechneten Voxelwert einfließen zu lassen. Interessiert man sich beispielsweise für einen Vergleich zwischen linker und rechter Hemisphäre, so ist die räumliche Auflösung des Signals nicht so hoch zu priorisieren wie die statistische Aussagekraft der Daten und man wählt einen größeren Kernel zur räumlichen Glättung.

Da die vorliegenden Studien sich in dieser Beziehung unterscheiden, wird Größe des tatsächlich angelegten Kernels für jede Studie getrennt besprochen.

Globale Intensitätsskalierung

Aus dem Abschnitt zur räumlichen Normalisierung ist abzuleiten, dass die Signalintensität im gesamten Volumen durch diesen Verarbeitungsschritt an ein Referenzbild angepasst wird. Eine globale Intensitätsskalierung ist praktisch in der räumlichen Normalisierung enthalten, wenn eine Lineartransformation neben den Sinus- oder Cosinusbasisfunktionen berücksichtigt wird. Allerdings werden für alle Aufnahmen der Zeitreihe eines Individuums die gleichen Normalisierungsparameter angewandt, so dass Veränderungen der globalen Signalintensität über die Zeit durch die Normalisierung nicht eliminiert werden. Physiologisch ist ein solcher Unterschied allerdings nicht zu erwarten, da die Menge signalgebender Substanz im Gesamtvolumen relativ konstant bleibt und die Sensitivität der EPI-Messung sich auf regionale Veränderungen beschränkt. Daher sind globale Signalschwankungen als Quellen störender Varianz zu betrachten, deren Eliminierung die Aussagekraft weiterer statistischer Signalbearbeitung erhöhen kann.

Dabei sind allerdings zwei Fälle zu berücksichtigen, in denen eine Nivellierung globaler Signalintensität zu unerwünschten Nebeneffekten kommen kann. Diese Fälle können auftreten, wenn die globale Signalintensität in Korrelation mit der Darbietung einer als Parameter interessierenden experimentellen Bedingung schwankt. Abbildung 10 macht das Problem deutlich:

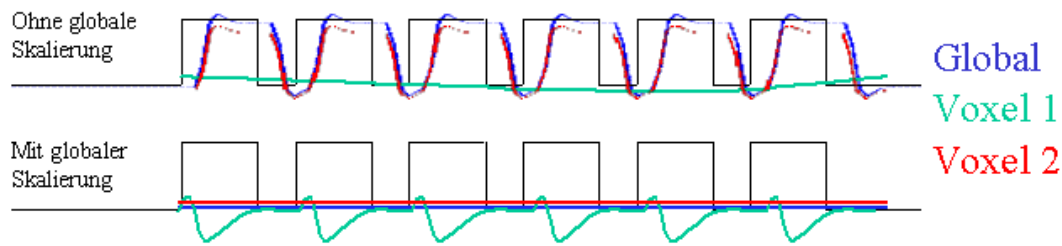


Abb. 10: Effekt globaler Intensitätsskalierung auf zwei hypothetisch angenommene Voxel (rot und grün), wenn die globale Signalintensität mit einem Parameter des Modells (schwarz) korreliert.

Existiert ein Voxel, der – entgegen dem globalen Trend – keine aufgabenkorrelierte Signalschwankung aufweist, wie der grün dargestellte Voxel im oberen Teil von Abbildung 10, so wird die Signalintensität in diesem Voxel nach der globalen Skalierung wahrscheinlich eine solche aufgabenkorrelierte Signalschwankung aufweisen. Dies kann zu einem Scheineffekt führen (Alpha-Fehler), wenn der Faktor, der die globale Signalintensität beeinflusst hat, nicht in dem Bereich des fraglichen Voxels aufgetreten ist. Eine verringerte Sensitivität der nachfolgenden Statistik (erhöhter Beta-Fehler) nimmt man andererseits an Orten in Kauf, die ebenfalls nicht durch den gleichen Faktor beeinflusst wurden, der die globale Signalintensität mit der Aufgabe korreliert, in denen jedoch eine aufgabenkorrelierte Signalschwankung zu verzeichnen ist (Voxel 2 in Abbildung 10). Diese Signalschwankung wird nivelliert, obwohl der Grund dafür (der die globale Intensität beeinflusst) möglicherweise überhaupt nicht an dem betreffenden Voxel vorliegt.

Obwohl solche Fälle nicht sehr wahrscheinlich sind, wurde in den vorliegenden Arbeiten aus den beschriebenen Gründen überprüft, ob die globale Signalintensität mit einem Parameter korreliert ist, der in die statistische Analyse einbezogen wurde. Eine solche Korrelation konnte für keine der VPn festgestellt werden, weshalb generell für jede Session eine globale Intensitätsskalierung vorgenommen wurde.

Zeitliche Filterung

Um weiter das Signal-Rausch-Verhältnis zu erhöhen, werden Signalschwankungen, die in einem Bereich ablaufen, der nicht von Interesse für die statistische Auswertung ist, bei der Auswertung nicht berücksichtigt. Mit Hilfe eines Bandpassfilters werden die Signalintensitäten so korrigiert, dass Schwankungen innerhalb einer oberen und unteren Grenzfrequenz bleiben. Die Grenzen werden dabei wie folgt festgelegt:

Signalveränderungen, die schneller vonstatten gehen als eine hämodynamische Antwort, können auf Störfaktoren zurückgeführt werden. Solche Störfaktoren können zum Beispiel in Bewegungsartefakten (z.B. bedingt durch Herzschlag oder Aktivität von Skelettmuskulatur der Pbd) bestehen. Die Zeitspanne, die zur Entwicklung einer hämodynamischen Antwort benötigt wird, beträgt etwa 4 s, also wird ein zeitlicher Moving-Average-Filter mit einem Gauss-Kernel FWHM von 4 s die relevanten Signalveränderungen nicht herausfiltern, jedoch schnellere Schwankungen eliminieren.

Langsame Signalschwankungen entstehen zum Beispiel durch Veränderungen der technischen Randbedingungen oder durch langsam vonstatten gehende Veränderungen im Gewebe. Auch sie können die Aussagekraft der Daten verringern und sollten eliminiert werden. Allerdings sollten dabei Signalveränderungen, die auf experimentelle Manipulationen zurückzuführen sind, möglichst nicht beeinflusst werden. Die Geschwindigkeit, mit der experimentelle Bedingungen aufeinanderfolgen gibt also die untere Grenzfrequenz vor. Wählt man als Phasenlänge das vierfache der mittleren Darbietungsdauer einer Bedingung (Epoche), kann man einen Verlust der Signalschwankungen, die auf die Bedingungen zurückzuführen sind, durch den Filter weitgehend ausschließen und reduziert dennoch die Signalvarianz, was sich positiv in der Statistik niederschlägt.

2.2.2 Statistische Analyse

In eine inferenzstatistische Auswertung geht also für jeden aufgenommenen Voxel eine Zeitreihe ein, die wie oben beschrieben vorbereitet wurde. Das Ziel der Analyse ist es nun, anhand der vorliegenden Daten Aussagen darüber abzuleiten, ob die vorgenommene experimentelle Manipulation eine verlässliche Veränderung der fMRT-Signale mit sich bringt und in welchen Bereichen des Gehirns dies gegebenenfalls so ist.

Dazu wurde in den vorliegenden Studien jeweils ein Allgemeines Lineares Modell (ALM) aufgestellt, welches die hypothetisch angenommenen Auswirkungen der experimentellen Manipulationen modelliert.

$$Y_j = \chi_{j1} \cdot \beta_1 + \chi_{j2} \cdot \beta_2 + \dots + \chi_{jL} \cdot \beta_L + \varepsilon_j$$

Formel (1) beschreibt das ALM, wobei Y die gemessene Signalstärke, x die erklärenden Variablen, β Parametergewichte und ε die verbleibende Fehler nach Bestimmung von β bei J Beobachtungen und L erklärenden Variablen bezeichnen. Die Lösung eines solchen Modells besteht darin, alle β so zu bestimmen, dass ε minimal ist.

Entsprechend bisheriger Erkenntnisse (z.B. Mayhew, J. et al., 2001) über den Verlauf einer hämodynamischen Antwortfunktion (hrf) wurde als Modell das im Programmpaket SPM

enthaltene verzögerte Boxcar Modell mit Faltung durch eine typische hrf verwendet und auf die jeweiligen experimentellen Bedingungen angepasst. Dabei werden die Scans zu denen die Bedingung nicht auftrat mit null kodiert und diejenigen, zu denen die Bedingung auftrat mit einem positiven Wert. Die Abfolge der Bedingungen wird im einzelnen noch näher besprochen. Das Modell beinhaltet somit eine erklärende Variable für jede Bedingung, wobei die Bedingungen für jede experimentelle Session getrennt modelliert werden. Dies erhöht zwar die Anzahl der zu schätzenden Parameter im ALM und verringert somit die Freiheitsgrade, jedoch ermöglicht dieses Vorgehen, außerdem für jede Session eine Konstante zu modellieren. Somit kann eine technisch bedingte, zwischen den Sessions unterschiedliche Basissignalstärke (die durch die Session für Session durchgeführte globale Intensitätsskalierung nicht angeglichen wird) als Covariate betrachtet werden und hat im Weiteren keinen Einfluss auf die Resultate.

Das Modell wird so aufgestellt, dass überprüfbare Hypothesen formuliert werden können. Generell lassen sich die Hypothesen als ein Problem formulieren, bei dem überprüft wird, in welchen Voxeln bestimmte experimentelle Bedingungen stärkere fMRT-Signale hervorrufen als andere Bedingungen. Dies ist möglich, indem Voxel für Voxel die β -Gewichte der entsprechenden experimentellen Bedingungen miteinander verglichen werden. Weil die Bedingungen im Modell durch Werte kodiert werden, die jeweils normiert im gleichen Bereich variieren, ist ein größeres β gleichbedeutend mit einem stärkeren Signal während der (gleich kodierten) Aktivitätsphasen. Durch einen Vergleich der β -Gewichte der einzelnen Bedingungen lassen sich also für jeden Voxel Aussagen darüber ableiten, in welcher Bedingung stärkere Signale auftraten. Anzumerken wäre noch, dass in den vorliegenden Experimenten für die Baseline-Bedingung keine erklärende Variable explizit definiert wurde. Dies ist sinnvoll, weil ein Maß für die mittlere Signalintensität einer kompletten Session durch die oben beschriebene Konstante ohnehin existiert und alle Bedingungen, außer der Baseline definiert sind, wodurch man theoretisch eindeutig auf die Signalintensität während der Baseline zurückschließen kann. Allerdings ist dieser Rückschluss prinzipiell nicht von Interesse. Man Gewinnt mit dem Verzicht einer definierten erklärenden Variable für die Baseline hingegen einen Freiheitsgrad im statistischen Modell, und man verhindert, dass das Modell überdeterminiert ist. Überdeterminiert ist ein Modell, wenn es linear abhängige erklärende Variablen beinhaltet. Eine eindeutige Lösung eines überdeterminierten Modells ist nicht möglich, ohne Zusatzannahmen zu machen, da der Beitrag der einzelnen linear abhängigen erklärenden Variablen zur Erklärung der beobachteten Varianz nicht mehr getrennt werden kann.

Die Schätzung des ALM erfolgt mittels der Methode der kleinsten Abweichungsquadrate (SAQ). Die β -Gewichte werden iterativ so lange verändert, bis die Schätzungen

$$\tilde{Y}_j = \chi_{j1} \cdot \tilde{\beta}_1 + \chi_{j2} \cdot \tilde{\beta}_2 + \dots + \chi_{jL} \cdot \tilde{\beta}_{Lj}$$

von dem tatsächlich gemessenen Wert Y_j möglichst wenig abweichen, oder mit anderen Worten die Residuen

$$S = \sum_j (Y_j - \tilde{Y}_j)^2$$

möglichst klein sind. Das Modellieren und die Schätzung des ALM wurden mit Hilfe des Programmpakets SPM99 und den darin enthaltenen Algorithmen (Worsley, K. J. & Friston, K. J., 1995; Friston, K. J. et al., 1995b) durchgeführt.

Um Aussagen über signifikante Unterschiede zwischen Bedingungen zu machen, müssen, wie bereits erwähnt, die β -Gewichte dieser Bedingungen miteinander verglichen werden. Die Linearkombinationen der β -Gewichte werden Kontraste genannt und dienen als Effektmaß.

Dabei sind inferenzstatistische Schlüsse auf unterschiedlichen Ebenen möglich: Zunächst kann man Aussagen über die Bedeutsamkeit des Effekts machen, den eine bestimmte Bedingung auf die hrf bei einem Individuum hat. Andererseits kann man auch abschätzen, wie verlässlich ein solcher Effekt in einer Population festgestellt werden kann. Ziel der vorliegenden Studien ist es, Effekte mit einer bestimmten Zuverlässigkeit in einer Population aufzuzeigen. Daher wird die statistische Signifikanz dieser Effekte nicht auf individueller Basis überprüft, sondern ein Effektmaß, nämlich die oben beschriebenen β -Kontraste, über eine Stichprobe von Individuen hinweg betrachtet. Auf Einzelheiten darüber, wie die Signifikanz dieser Effekte zu bestimmen ist, wird bei der Besprechung der jeweiligen Experimente eingegangen.

3 Das Experiment „Transfer“: Produktion eines einhändig trainierten zeitlichen Musters mit der untrainierten Hand

Ausgehend von den eingangs aufgestellten Fragestellungen werden im Folgenden die Experimente beschrieben, die durchgeführt wurden, um Erkenntnisse zu den offenen Fragen zu sammeln. Das zuerst genannte Problem beschäftigt sich mit der Abhängigkeit der zeitlichen Komponente eines motorischen Programms von den Gliedmaßen, die für die programmierte Bewegung eingesetzt werden.

Wie bereits beschrieben, lassen Arbeiten von Franz et al. (1996) und Helmuth & Ivry (1996) die Vermutung zu, dass für unterschiedliche Extremitäten verschiedene Timer eingesetzt werden. Die Implementation eines bestimmten zeitlichen Tappingmusters mit unterschiedlichen Extremitäten müsste also in mehrerlei Hinsicht verschiedene Prozesse ansprechen: zunächst ist die primäre Kontrolle der Effektoren (Auswahl der Muskelgruppen) natürlich unterschiedlich. Wenn die Annahme zutrifft, dass verschiedene Timer für unterschiedliche Extremitäten verwendet werden, so ist zusätzlich die Aktivität des Timers unterschiedlich. Die Grundüberlegungen für das erste Experiment waren also folgende: Möglicherweise erfordert der Einsatz unterschiedlicher Extremitäten für eine bestimmte Timing-Aufgabe, dass jeweils eine andere neuronale Struktur entsprechend der Timing-Anforderungen aktiv wird. Wenn also bei der Durchführung einer bestimmten Timing-Aufgabe die Hand gewechselt wird, so müsste ein Transfer der relevanten Bewegungsparameter in eine andere Timing-Struktur stattfinden, die dann aktiv wird und die Kontrolle übernimmt. Dabei müsste jedoch zumindest für einige Zeit auf Informationen über das zeitliche Muster aus der ursprünglich aktiven Struktur zurückgegriffen werden, bis die neue Struktur autonom arbeiten kann.

Wird hingegen das Timing für unterschiedliche Extremitäten von der selben neuronalen Struktur bewerkstelligt, so sollte ein solcher Transfer nicht stattfinden und die gleiche Struktur würde während beider Bedingungen aktiv bleiben. Ein Wechsel der Extremität sollte also unter dieser Annahme, was das Timing angeht, nicht mit erhöhten Ansprüchen an neuronale Strukturen einhergehen.

Jedoch ist an dieser Stelle anzumerken, dass ein Wechsel der Extremität grundsätzlich mit einer höheren Aufmerksamkeit auf eine räumliche Komponente einhergehen könnte als das Beibehalten der selben Extremität. Neuronale Strukturen, die mit der Verteilung räumlicher Aufmerksamkeit in Verbindung stehen, sind bereits recht intensiv untersucht worden (Thut, G. et al., 1996; Coull, J. T., Frackowiak, R. S., & Frith, C. D., 1998; Sakai, K. et al., 1999;

Jancke, L., Shah, N. J., & Peters, M., 2000; Mesulam MM, Nobre AC, Kim YH, Parrish TB, & Gitelman DR, 2001). Die Studie von Mesulam und Kollegen (2001) identifizierte zwei cinguläre Bereiche von Aktivität bei der Aufgabe, auf Signale zu reagieren, die an einer erwarteten oder unerwarteten Stelle auftraten. Ein Gebiet liegt im posterioren retrosplenialen Bereich des Cingulum und ist offensichtlich in das schnelle Erkennen räumlicher Ziele involviert, insbesondere wenn diese Ziele an bestimmten Stellen erwartet werden. Es zeigt dann erhöhte Aktivität, wenn die Reaktion von vorher induzierten Erwartungen beeinflusst wird. Ein zweites Gebiet liegt im anterioren Bereich des Cingulum (BA 24/32). Jenes wird für Prozesse verantwortlich gemacht, die dem Ziel eine entsprechende Reaktion zuordnen (Zielidentifikation, Antwortauswahl, möglicherweise aber auch Fehlerüberwachung). Weitere Areale in einem Netzwerk der Aufmerksamkeit sind insbesondere im Parietallappen zu finden, wenn die Aufmerksamkeit auf bestimmte Bereiche im visuellen Raum gelenkt wird. Coull et al. (Coull, J. T., Frackowiak, R. S., & Frith, C. D., 1998) beschreiben eine rechtslateralisierte Aktivierung parietaler Bereiche.

Das erste Experiment versucht, auf die bisher vorliegenden Erkenntnisse aufbauend festzustellen, ob der Einsatz beider Hände abwechselnd für die Durchführung des selben zeitlichen Musters mit zusätzlicher Aktivität verbunden ist, die nicht in den bereits beschriebenen Arealen der räumlichen Aufmerksamkeit liegen. Dazu wird folgendes Paradigma durchgeführt:

3.1 Paradigma

Pacing: 3Hz	Base	sync links	cont rechts	sync links	cont rechts	sync links	cont rechts
	Base	sync links	cont links	sync links	cont links	sync links	cont links
	Base	sync rechts	cont rechts	sync rechts	cont rechts	sync rechts	cont rechts
	Base	sync rechts	cont links	sync rechts	cont links	sync rechts	cont links
Scans	30	10	10	10	10	10	10
Zeit [s]	120	40	40	40	40	40	40

Abb. 11: Paradigma des ersten Experiments: die geforderte Tappingfrequenz betrug 3Hz, nach einer Baselinephase, die 120 s dauerte, wechselten Synchronisationsphasen (sync) mit Fortführungsphasen (cont), die jeweils 40 s dauerten. Bei der Hälfte der Runs wurde zusätzlich die linke und rechte Hand abwechselnd verwendet.

Im Rahmen der Baselinemessungen wurde den Versuchspersonen Gelegenheit gegeben, sich zu Beginn des Experiments an die Scannergeräusche zu gewöhnen und sich in entspanntem Zustand ohne weitere Aufgabe auf die Stimulation einzustellen. Dies ist in Anbetracht der Lautstärke der EPI-Messungen ein relevanter Punkt, der insbesondere zu beachten war, da die Stimulation auf akustischem Wege dargeboten wurde. Die Stimulation während der Synchronisationsphasen bestand aus reinen 1000 Hz Sinustönen, die ohne Überblendung für jeweils 166,6 ms (Stimuluspräsentationszeit, SPT) dargeboten wurden mit einer Pause (Inter-Stimulus-Intervall, ISI) von ebenfalls 166,6 ms, so dass genau drei Töne pro Sekunde dargeboten wurden. Die Aufgabe der VPn war es, ihre Fingertaps mit dem Ton zu synchronisieren. Während der Fortführungsphasen wurde das akustische Signal abgestellt, und die VPn mussten versuchen, die gleiche Tappingfrequenz aufrecht zu erhalten. Vor Beginn des Runs wurden die VPn jeweils verbal instruiert, mit welcher Hand die Synchronisation und die Fortführung vorgenommen werden sollte. Es wurden vier Runs durchgeführt, die für die momentane Fragestellung relevant sind. Diese Runs sind in Abbildung 11 als vier Zeilen, jeweils beginnend mit einer Baseline-Phase, dargestellt. Innerhalb der Runs wechselten Synchronisationsphasen mit Fortführungsphasen. Bei zwei Runs wurden dabei die Hände zwischen den Phasen gewechselt. Bei den restlichen beiden Runs wurde für Synchronisation und Fortführung die gleiche Hand beibehalten (vgl. Abbildung 11). Zusätzlich wurden bei diesem Experiment zwei weitere Runs durchgeführt, in denen ebenfalls die Hände abgewechselt wurden, in denen jedoch eine SPT und ein ISI von jeweils 1667 ms (eine geforderte Tappingfrequenz von 0,3 Hz) verwendet wurden. Diese Variation in den Bedingungen ist für die zugrundeliegende Fragestellung nicht relevant, sondern im Hinblick auf weiterführende Fragestellungen aufgenommen worden und wird nur der methodischen Genauigkeit halber erwähnt. Jede VP führte also sechs Runs durch, die jeweils 6 min. dauerten. Um Reihenfolgeeffekte zu vermeiden wurde die Abfolge der Runs für jede VP neu randomisiert.

Dieses Paradigma erlaubte zum einen, Ergebnisse vorangegangener Studien über den Unterschied von Fortführungs- zu Synchronisationsphasen (Rao, S. M. et al., 1997; Jancke, L., Loose, R., Lutz, K., Specht, K., & Shah, N. J., 2000) zu replizieren. Hierbei muss ein während der Synchronisationsphase unter auditiver Rückmeldung (im "closed loop") erworbenes zeitliches Muster während der Fortführungsphase ohne eine solche externe Kontrollmöglichkeit reproduziert werden. Darüber hinaus muss im vorliegenden Experiment für die Reproduktion in der Hälfte der Fälle eine Extremität eingesetzt werden, mit der das zeitliche Muster noch nicht trainiert worden ist. Wenn die zeitliche Steuerung der Bewegung

in Abhängigkeit von den eingesetzten Extremitäten in auf unterschiedliche Weise abläuft, wird dieser Wechsel der Extremität nach der Arbeitshypothese dieses Experiments mit zusätzlichem Kontrollaufwand einhergehen.

3.2 fMRT-Parameter

Die MRT Daten wurden auf einem Siemens Vision 1.5 T Kernspintomographen (Siemens, Erlangen, Germany) aufgenommen. Zu Beginn des Experiments wurde eine hochaufgelöste stark T1-gewichtete Aufnahme des Gehirns mit einer Gradientenechosequenz (MP-RAGE) aufgenommen, die folgende Parameter aufwies: Repetitionszeit (TR) = 40 ms, Echozeit (TE) = 5 ms, Flipwinkel (α) = 40°. Gemessen wurde in einem FOV von 250 mm 128 sagittal gelegte Schichten mit einer Auflösung von 256x256 Punkten, was einer Voxelgröße von 0,98 mm "in plane" entspricht. Die Schichtdicke betrug 1,25 mm. Diese Aufnahme wurde aus zweierlei Gründen gemacht: Erstens ermöglicht eine solche Aufnahme eine visuelle Kontrolle des Gehirns auf anatomische Besonderheiten, und zweitens lassen sich, wie im Abschnitt zur Normalisierung beschrieben, Normalisierungsparameter an dieser Aufnahme sehr gut bestimmen, da sie eine hohe Detailtreue bei der Wiedergabe anatomischer Strukturen aufweist. Die Aufnahme der EPI-Daten erfolgte mit folgenden Einstellungen: TE = 66 ms, FOV = 200 mm, Matrixgröße von 64x64 Bildpunkten, was zu einer Voxelgröße von 3,125 x 3,125 mm führt. Die Schichten wurden parallel zur Verbindungslinie zwischen anteriorer Kommissur (AC) und posteriorer Kommissur (PC) aufgesetzt und hatten eine Dicke von 3 mm, die angeregt wurde. Es wurden insgesamt 30 Schichten in einem Volumen gemessen, wobei zwischen den Schichten ein Abstand von 0,3 mm gehalten wurde, der nicht angeregt wurde, um einen Übertrag von Signal in die nächste Schicht zu verhindern. Dies ist bei EPI-Aufnahmen wichtig, da eine komplette Schicht gemeinsam angeregt wird und die Aufnahme abgeschlossen ist, und demnach die nächste Schicht schon angeregt wird, bevor die Magnetisierung in der soeben aufgenommenen Schicht völlig relaxiert ist. Eine weitere Maßnahme, die einen Übertrag von Signal in eine andere Schicht verhindern soll, ist die Reihenfolge, in der die Schichten aufgenommen wurden: nummeriert man die Schichten von unten nach oben von 1 bis 30 durch, so erfolgte die Aufnahme der Schichten in der Reihenfolge 1, 3, 5, ..., 29, 2, 4, 6, ..., 30. Die Zeit für die Aufnahme eines kompletten Volumens betrug 4 s.

3.3 Reizpräsentation und Aufnahme der Reaktionen

Die akustischen Stimuli wurden mittels eines pneumatischen Kopfhörersystems (Eigenbau des FZ Jülich) präsentiert. Die Hörmuscheln waren so konstruiert, dass eine relativ starke Dämpfung von externen Geräuschen um etwa 20 dB(SPL) erfolgte. Diese Dämpfung trug dazu bei, dass die Töne, die in etwa 80 dB(SPL) Lautstärke präsentiert wurden, gut zu hören waren, obwohl die Geräusche des fMRT-Scanners über 95 dB(SPL) liegen können.

Die Aufnahme der Tappingdaten erfolgte mit Hilfe von zwei optischen Tastern, der Betätigung in ein elektrisches Signal transformiert wurde. Zur opto-elektronischen Koppelung wurde auf handelsübliche Bauteile zurückgegriffen, die von Mitarbeitern des FZ Jülich zusammengebaut wurden. Das so erhaltene elektrische Signal wurde in einem PC mit Hilfe des selben Programms (LABVIEW, FZ Jülich, Eigenbau) aufgezeichnet, welches auch die Präsentation der Stimuli kontrollierte. Messungen über die Zeit, die zur Signalaufnahme, bzw. zur Präsentation des Signals benötigt wurde, lagen nicht vor. Aus diesem Grund wurde die Analyse der Verhaltensdaten auf einige grundlegende Kennwerte beschränkt (s.u.: "Verhaltensdaten"). Anzunehmen ist jedoch, dass eine ggf. bestehende zeitliche Verzögerung der Reizpräsentation und –aufnahme eine relativ konstante Fehlergröße bildet, so dass zwar die absolute Beziehung zwischen Reiz und Reaktion (bzw. in Bezug auf Stimulus-Onset-Asynchronie) nicht sinnvoll analysiert werden kann, jedoch Veränderungen in dieser Beziehung, bzw. Veränderungen in der Reaktionszeit selbst, durchaus bedeutungsvoll sind. Die Tasten wurden den VPn auf die Schenkel gelegt, so dass sie mit entspannt ausgestrecktem Arm bequem zu bedienen waren.

3.4 Beschreibung der VPn

An dem Experiment nahmen neun Versuchspersonen teil. Die VPn füllten einen Händigkeitsfragebogen aus (siehe Anhang und Peters, M. et al., 1998), mit dem fünf VPn als Rechtshänder und vier VPn als Linkshänder klassifiziert werden konnten. Sechs der VPn waren männlich und drei weiblich. Das Alter variierte von 19 bis 38 Jahren und betrug im Mittel 24,3 Jahre.

3.5 Datenauswertung

3.5.1 Verhaltensdaten

Die Zeiten, zu denen die VPn eine Taste gedrückt haben, ebenso wie die Zeiten, zu denen ein Stimulus präsentiert wurde, wurde von dem auf dem Kontroll-PC installierten Experimentalprogramm LABVIEW (Eigenbau, FZ-Jülich) aufgezeichnet. Die Zeiten der

Tastendrucke wurden in IRIs umgerechnet, deren Durchschnitt und Standardabweichung für jede Versuchsperson bestimmt wurden. Somit wurden Kennwerte für die Synchronisation und für die Fortführung bestimmt, die zur Beurteilung der Leistung der VPn in den beiden Bedingungen dienen. Versuchspersonen, die in einer der beiden Variablen um mehr als die doppelte Standardabweichung vom Gruppenmittel abweichen, sollten von der Auswertung ausgeschlossen werden, da bei diesen VPn nicht gewährleistet ist, dass sie die Aufgabe wie verlangt durchgeführt haben.

3.5.2 Bildgebende Daten

Die EPI-Bilder wurden der oben beschriebenen Prozedur zur Vorverarbeitung unterzogen. Anzumerken ist, dass zur Normalisierung der oben beschriebene Weg gewählt wurde, bei dem die Normalisierungsparameter an einer hochaufgelösten T1-Gewichteten (anatomischen) Aufnahme bestimmt werden und diese Parameter auf die EPI-Aufnahmen angewandt werden, die zuvor mit der anatomischen Aufnahme co-registriert wurden. Nach der Normalisierung wurde die Größe der Voxel auf 4x4x4 mm neu berechnet. Diese Größe stellt einen Kompromiss zwischen Rechnerkapazität und räumlicher Auflösung dar. Der Vorteil kubischer Voxel gegenüber Voxeln mit ungleichen Kantenlängen liegt darin, dass mit kubischen Voxeln eine nachfolgende räumliche Glättung keinen systematischen Interpolationsfehler in die Daten einbringen kann, der bei nicht-kubischen Voxeln möglicherweise in einer Raumrichtung größer wäre als in den anderen. Da die ursprüngliche Größe der Voxel ohnehin in der z-Richtung 3,3 mm betrug, wurde auf den nächstgrößeren Betrag aufgerundet.

Für die zeitliche Filterung wurde ein Hochpass mit einer Periodenlänge von $2 \times \frac{120 + 6 \times 40}{7} \approx 103$ s gewählt, was der doppelten mittleren Epochendauer entspricht. Dies ist ein sinnvoller Wert, um zu gewährleisten, dass Signalschwankungen zwischen benachbarten Epochen analysiert werden können, langsamere Schwankungen jedoch die Ergebnisse möglichst nicht beeinflussen. Eine zeitliche Glättung von 6 s wurde ebenfalls appliziert, um schnelle physiologische und Bewegungsartefakte zu minimieren.

Das ALM für diese Studie beinhaltet neben den Konstanten für jede Session sechs erklärende Variablen: eine für jede der sechs Epochen. Damit lassen sich die einzelnen Epochen gegen die nicht explizit definierte (vgl. Methodenteil, Statistische Analyse) Baseline, aber auch gegeneinander kontrastieren. Ein solches ALM wurde für jede VP aufgestellt. Die Effekte zwischen den einzelnen Bedingungen wurden auf individueller Basis durch Berechnung eines

Kontrastbildes für jede Bedingung bestimmt, als Test auf einen Effekt dieser Bedingung gegen die Baseline. Folgende Baseline-Kontrastbilder lagen also für jede VP vor:

Tab. 1: Individuelle Vergleiche der Bedingungen gegen die Baseline

Kontrastbild	Aufgabe während der Epoche	Wechsel der Hand zwischen den Epochen?
con_0001	Synchronisation links	Ja: SHIFT
con_0002	Fortführung rechts	Ja: SHIFT
con_0003	Synchronisation links	Nein: STAY
con_0004	Fortführung links	Nein: STAY
con_0005	Synchronisation rechts	Ja: SHIFT
con_0006	Fortführung links	Ja: SHIFT
con_0007	Synchronisation rechts	Nein: STAY
con_0008	Fortführung rechts	Nein: STAY

Für diese Kontrastbilder wurde nun wiederum ein weiteres ALM aufgestellt, welches allerdings nicht mehr einen bestimmten Signalverlauf über eine Zeitreihe modellierte, sondern Aktivierungseffekte in einer Gruppe von Individuen. Das heißt, die Anzahl der Beobachtungen für dieses Second-Level-Modell wurde durch die Anzahl der Versuchspersonen bestimmt und interindividuelle Varianz bildet die wesentliche Grundlage für die Entscheidung, ob ein Effekt in der Gruppe signifikant ist oder nicht. Die Daten, die in dieses Modell eingingen, wurden nicht weiter gefiltert oder normiert, da es sich um parametrisierte, Effektmaße handelt.

3.6 Ergebnisse

3.6.1 Verhaltensdaten

Das ITI während der Synchronisationsphasen betrug über die VPn gemittelt 328,3 ms (\pm 5,5 ms). Damit war der Durchschnitt 5 ms schneller als vorgegeben, mit anderen Worten, es wurden einige Taps mehr durchgeführt als verlangt. Der Wert von 328,3 ms weicht jedoch nicht signifikant von 333,3 ms ab (95% Konfidenzintervall, Einstichproben T-Test), so dass man nicht von einem systematischen Einfluss auf die Daten der Versuchspersonen ausgehen muss, der die Produktion der Inter-Tap-Intervalle gestört haben könnte. Im interindividuellen Vergleich liegt das längste mittlere ITI bei 334,4 ms, während das kürzeste mittlere ITI, von VP4 produziert, 319,1 ms beträgt. Das Gruppenmittel wird somit von keiner VP um mehr als

die doppelte Standardabweichung verfehlt, also wurden keine Daten von der weiteren Auswertung ausgeschlossen.

Während der Fortführungsphase betrug das Gruppenmittel 330,2 ms (\pm 4,3 ms). Das Maximum (VP1) lag bei 333,2 ms, das Minimum (VP4) bei 320,28. Auch in der Fortführungsphase weicht die Tappinggeschwindigkeit nicht signifikant von der geforderten ab. Deskriptiv ist sogar eine Annäherung an die geforderten 3 Hz im Vergleich zur Synchronisationsphase festzustellen, jedoch ist der Unterschied in der Tappinggeschwindigkeit zwischen Synchronisations- und Fortführungsphase nicht signifikant ($p > .05$, paariger T-Test).

Die Gleichmäßigkeit der produzierten ITIs wurde mit Hilfe der Standardabweichung der ITIs vom individuell bestimmten mittleren ITI bestimmt. In der Synchronisationsphase realisierte die Gruppe eine durchschnittliche Standardabweichung von 28,9 ms (\pm 12,8 ms), in der Fortführungsphase waren es 26,4 ms (\pm 12,3 ms). Die VP mit der gleichmäßigsten Geschwindigkeit während der Synchronisation zeigte eine Standardabweichung von 14,4 ms, die stärksten Unregelmäßigkeiten führten zu 54,3 ms Standardabweichung. Während der Fortführungsphase betrugen diese Werte minimal 11,4 ms und maximal 48,2 ms. Auch diese Messgröße unterschied sich nicht signifikant zwischen den beiden untersuchten Bedingungen.

3.6.2 Bildgebende Daten

Vergleich der Synchronisation mit der Fortführung

Zunächst werden kurz die Unterschiede zwischen der Bedingung mit und ohne externen Schrittmacherstimulus dargestellt. Dabei ist bei Betrachtung der Second-level-Analyse auf einem Signifikanzniveau von $\alpha = 5\%$ (korrigiert für multiple Vergleiche) kein Areal zu identifizieren, welches während der Fortführung stärker aktiviert ist, als während der Synchronisation. Daher wird auf eine Darstellung von Tabellen oder Abbildungen für diesen Kontrast verzichtet.

Der umgekehrte Kontrast zeigt mit der gleichen statistischen Absicherung ($\alpha = 5\%$, korrigiert) lediglich erhöhte Aktivität in den Heschl'schen Gyri.

Tab. 2: Cluster signifikant aktivierter Voxel beim Vergleich Synchronisieren > Fortführen. ($\alpha < 5\%$, korrigiert für multiple Vergleiche). "#Vox" = Anzahl der aktivierten Voxel innerhalb eines zusammenhängenden Clusters; "Hem" = Hemisphäre; "Max T" = Lokale Maxima der T-Wert-Verteilung.

Anatomische Lage der lokalen Maxima	#Vox	Hem	Max T	x,y,z {mm}
Rechter Heschl'scher Gyrus	40	rechts	4.23	64 -16 0
Linker Heschl'scher Gyrus	66	links	3.97	-52 -28 8

Vergleich der Bedingungen mit und ohne Wechsel der Hand

Tab. 3: Cluster signifikant aktivierter Voxel beim Vergleich STAY > SHIFT ($\alpha < 10\%$, korrigiert für multiple Vergleiche). "#Vox" = Anzahl der aktivierten Voxel innerhalb eines zusammenhängenden Clusters; "Hem" = Hemisphäre; "Max T" = Lokale Maxima der T-Wert-Verteilung

Anatomische Lage der lokalen Maxima	#Vox	Hem	Max T	x,y,z {mm}
Rechter Hippocampus	8	rechts	2.97	24 -28 -16
Linker Hippocampus	6	links	2.70	-24 -16 -12

Die einzige Region, die während des anhaltenden Einsatzes der gleichen Extremität stärker aktiviert ist als bei einem Wechsel der Extremitäten, ist der Gyrus hippocampus, und zwar insbesondere im Bereich von der Mitte nach posterior. Die Ausdehnung der aktivierten Cluster reicht auf der rechten Hemisphäre von 36 mm bis 16 mm und auf der linken von – 36 mm bis –12 mm, bezogen auf das MNI-Koordinatensystem. Dabei ist die Aktivität auf der rechten Seite mit einem T-Wert von 2.97 stärker ausgeprägt als auf der linken und unterschreitet rechts die Irrtumswahrscheinlichkeit von .05, während links die Irrtumswahrscheinlichkeit mit .07 knapp überschwellig bleibt. Abbildung 12 zeigt die Lokalisation der beiden aktivierten Areale überlagert auf ein ausgewähltes Gehirn der MNI-Serie (Evans, A. C. et al., 1993). Es wurde dasjenige Gehirn ausgewählt, welches beim Vergleich zum Mittelwert über die komplette Serie die kleinste Summe der Abweichungsquadrate aufweist.

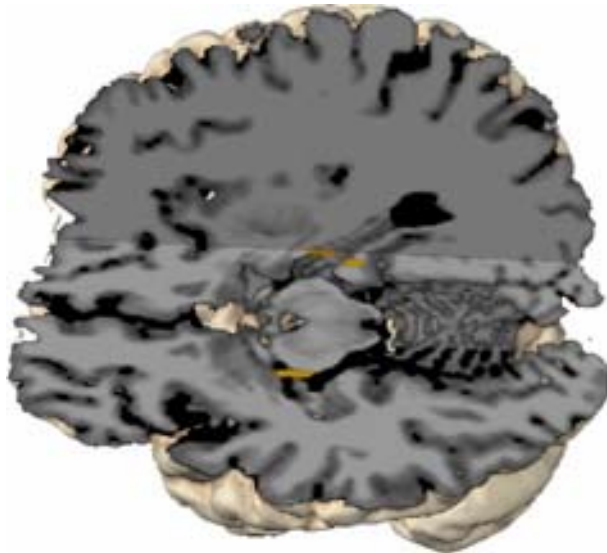


Abb. 12: Cluster erhöhter Aktivität im Hippocampus beim Vergleich STAY > SHIFT. Es wurden alle Voxel eingefärbt, die mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha < 10\%$ während der Epochen ohne Wechsel der Hand ein höheres Aktivierungsniveau aufweisen als während der Epochen mit Handwechsel.

Es ist wie schon in der Tabelle zu entnehmen, hier zu sehen, dass die Größe der Cluster sehr gering ist und die räumliche Auflösung der Methode die Beschreibung der genauen Lokalisation schwierig gestaltet. Dennoch zeigt die für diese Abbildung gewählte Schnittführung, dass zumindest in der rechten Hemisphäre eindeutig der Gyrus Hippocampus von den aktivierten Voxeln markiert ist, während auf der linken Hemisphäre dieses Urteil durch die Wahl einer anderen Schnittführung möglicherweise leichter fallen würde.

Analysiert man nur die Gruppe der rechtshändigen VPn in einer Fixed Effects Analyse¹ (veröffentlicht in Lutz, K., Weidner, R., Shah, N. J., & Jancke, L., 2001), so ist lediglich eine linksseitige Aktivierung des Hippocampus zu finden, während rechts keine signifikanten Aktivierungen zu finden sind.

Tab. 4: Cluster signifikant aktivierter Voxel beim Vergleich SHIFT > STAY ($\alpha < 5\%$, korrigiert für multiple Vergleiche). "#Vox" = Anzahl der aktivierten Voxel innerhalb eines zusammenhängenden Clusters; "Hem" = Hemisphäre; "Max T" = Lokale Maxima der T-Wert-Verteilung

¹ Bei dieser Art der Analyse werden die gemessenen Zeitreihen aller Versuchspersonen hintereinander in einem ALM auf signifikante paradigmengerechte Aktivität untersucht. Diese Art der Analyse ist sehr mächtig, jedoch sind die Aussagen wegen der Vermischung von intra- und interindividueller Fehlervarianz strenggenommen nicht auf die Population übertragbar.

Anatomische Lage der lokalen Maxima	#Vox	Hem	Max T	x,y,z [mm]
Gyrus cinguli (posterior)	14	rechts	4.33	8 -28 44
Kleinhirnkerne	41	rechts	3.93	16 -56 -28
Vermis cerebelli			3.63	0 -64 -24
Kleinhirnkerne		links	3.61	-16 -60 -24
Gyrus cinguli (anterior, CMA)	9	rechts	3.42	4 20 36

Der umgekehrte Vergleich (SHIFT > STAY), der für die Fragestellung wichtiger ist, zeigt, dass während der Bedingung, in der die Hand gewechselt wird, erhöhte Aktivität in den Kleinhirnkernen, im Vermis cerebelli und in zwei Bereichen des Cingulum zu finden sind: ein anteriorer Bereich, in der Region CMA, und ein posteriorer Bereich inferior zu Precuneus (vgl. Tabelle 4 und Abbildung 13).

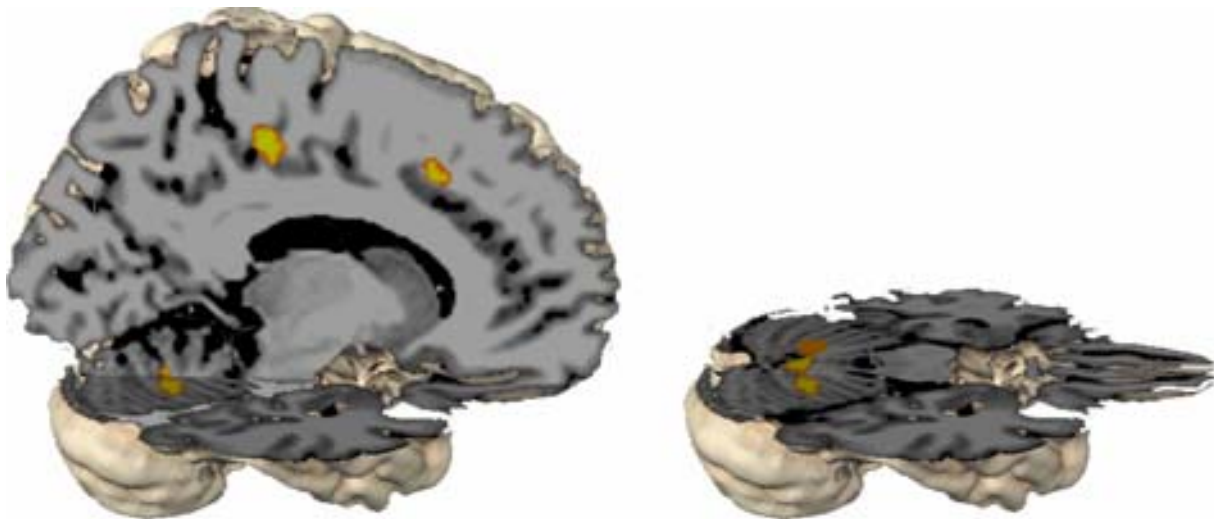


Abb. 13: Cluster erhöhter Aktivität beim Vergleich SHIFT > STAY. Es wurden alle Voxel eingefärbt, die mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha < 5\%$ während der Epochen mit Wechsel der Hand ein höheres Aktivierungsniveau aufweisen als während der Epochen ohne Handwechsel

3.7 Schlussfolgerungen

Die Verhaltensdaten zeigen, dass keine grundsätzlichen Probleme bei der Bearbeitung der Aufgabe auftraten. Interessanterweise sind die Inter-Tap-Intervalle nicht variabler und auch ansonsten nicht signifikant verändert, wenn der Schrittmacherstimulus abgeschaltet ist, im Vergleich zum synchronen Tappen. Mit der Menge der erhobenen Verhaltensdaten ist jedoch auch nicht unbedingt zu erwarten, dass systematische Effekte, wie sie in der Einleitung besprochen wurden (Wing, A. M. & Kristofferson, A. B., 1973), aufgedeckt werden können. Für eine detaillierte Analyse des Verhaltens – zum Beispiel entsprechend des Wing-

Kristofferson Modells – sollten deutlich mehr Daten vorliegen als während der Messungen aufgenommen werden konnten. Dennoch wird durch die Analyse der Verhaltensdaten nahegelegt, dass während der Fortführungsphasen entsprechend eines internen Timers mit guter Präzision getappt wurde.

Ein kritischer Punkt, der alle Experimente mit Fortführungstapping im fMRT Scanner betrifft ist die Frage, ob die Scannergeräusche als externes Zeitgebersignal verwendet werden können. Die Scans werden in einem festen Intervall (TR) aufgenommen, so dass grundsätzlich eine Beziehung zwischen dem verlangten Intervall und dem Inter-scan-Intervall herzustellen möglich ist. Besonders groß ist die Gefahr, dass die Scans als Zeitgeber genutzt werden, natürlich dann, wenn die TR und das verlangte ITI ganzzahlige Vielfache voneinander sind. Jedoch auch eine mathematisch komplexere Beziehung ist keine Garantie dafür, dass die Geräusche nicht genutzt werden. Insofern lässt sich diese Störvariable nicht eliminieren, jedoch lässt sich überprüfen, ob sie sich auf die Daten ausgewirkt hat. Wenn die Scannergeräusche als Zeitgeber genutzt werden, dann ist nach Abschalten des eigentlichen Schrittmacherstimulus zu Beginn der Fortführungsphase eine Phasenverschiebung der Taps zu erwarten, vorausgesetzt dass der Schrittmacherstimulus nicht in Phase mit dem Einsetzen des Scannergeräusches gegeben wird. Eine solche Phasenkohärenz von Tap und Scanner wurde im vorliegenden Experiment dadurch verhindert, dass die Synchronisationsphasen nicht mit der Präsentation eines Stimulus, sondern mit einem ISI begann. Eine Phasenverschiebung der Taps um den Betrag des ISI müsste also zu Beginn der Fortführungsphase zu beobachten sein, wenn kein interner Timer genutzt wurde. Eine solche Phasenverschiebung ist zwar zu Beginn der Synchronisationsphasen, nicht jedoch zu Beginn der Fortführungsphasen zu beobachten, wie eine visuelle Dateninspektion zeigte. Zu Beginn der Synchronisationsphase ist dies natürlich auch zu erwarten, da die Abweichung vom eigentlich verlangten Tappingzeitpunkt korrigiert wird.

Insgesamt kann also davon ausgegangen werden, dass die Fortführungsphase durchgeführt wurde, ohne externe Zeitgeber zu verwenden.

Der Vergleich der Bildgebungsdaten zwischen Synchronisations- und Fortführungsphase bestätigt die Ergebnisse von Jäncke et al. (2000), die keine Bereiche gefunden haben, in denen bei auditorisch getriggertem Tapping die Fortführungsphase stärkere Aktivierung hervorruft als die Synchronisationsphase. Der Unterschied zu den Ergebnissen, die Rao et al. (1997) berichten, mag durch die unterschiedliche Analysemethode erklärbar sein. Rao et al. berichten keine direkten Vergleiche unterschiedlicher Bedingungen, sondern vergleichen, welche Areale bei jeder einzelnen Bedingung im Vergleich zur Baseline aktiviert ist. Dabei

werden keine Areale identifiziert, die während der Synchronisation, nicht aber während der Fortführung aktiviert sind. Dies ist ziemlich verblüffend, da nur während der Synchronisation auditive Stimulation gegeben wurde, also eine bilaterale Aktivierung des primären auditorischen Kortex zu erwarten wäre. Demnach ist auch keine Aussage über Areale möglich, die für den Abgleich des selbstproduzierten Tastendrucks mit dem externen Schrittmacherstimulus verantwortlich gemacht werden könnten. Die Studie von Jäncke et al. (Jancke, L., Loose, R., Lutz, K., Specht, K., & Shah, N. J., 2000) beschreibt explizit die Vergleiche der Synchronisation mit der Fortführung. Bei der Verwendung auditorischer Schrittmacherstimuli sind die Heschl-Gyri die einzigen Strukturen, die in dem Vergleich aktiviert sind. Werden allerdings visuelle Stimuli verwendet, so sind neben den Gyri occipitalis inferiores auch der rechte PMC aktiv. Dieses Areal ist das einzige, welches aufgrund der existierenden Daten mit dem Prozess der Synchronisation in Zusammenhang gebracht werden kann, insbesondere da schon einige Male gezeigt wurde, dass diese Struktur in die Produktion visuell geführter Bewegungen involviert ist (Grafton, S. T., 1994; Kawashima, R., Roland, P. E., & O'Sullivan, B. T., 1995).

Da die Datenlage bei auditorisch geführten Bewegungen weit weniger gut untersucht ist, wurde im vorliegenden Experiment versucht, weitere Ergebnisse zur Synchronisation mit akustischen Schrittmachern und zum Fortführungstapping zu sammeln. Dabei wurde das Ergebnis von Jäncke et al. (Jancke, L., Loose, R., Lutz, K., Specht, K., & Shah, N. J., 2000) repliziert, in dem die primär auditorischen Kortizes als die einzigen Areale dargestellt wurden, die während der Synchronisation stärker aktiviert sind als während der Fortführung. Weitere Areale, die für den Abgleich der Motorik mit den Stimuli verantwortlich gemacht werden könnten, konnten nicht identifiziert werden, so dass in diesem Bereich die bisher vorliegenden Ergebnisse nicht wesentlich erweitert werden konnten. Rao's Beobachtung, dass die Aktivität des auditorischen Kortex während der Synchronisations und der Fortführungsphase vergleichbar waren, scheint also eher auf methodische Faktoren oder unterschiedlichen Strategien der VPn zurückzuführen zu sein, als auf besondere auditorische Verarbeitungsmechanismen während des Fortführungstapping.

Andererseits konnte, wiederum im Einklang mit dem akustischen Teil der von Jäncke et al. (Jancke, L., Loose, R., Lutz, K., Specht, K., & Shah, N. J., 2000) veröffentlichten Studie, auch keine Region identifiziert werden, die während der Fortführung signifikant stärker aktiviert war als während der Synchronisation. Hier wiederum haben Rao und Kollegen verschiedene Regionen beschrieben die bei der Fortführung aber nicht bei der Synchronisation aktiviert waren. Auch diese Unterschiede zu der vorliegenden und zu der von

Jäncke (2000) veröffentlichten Studie sind möglicherweise methodisch begründet, jedoch fehlen Informationen, um eine gesicherte Aussage über die Ursachen machen zu können. Auf alle Fälle vertiefen die neuen Ergebnisse den Eindruck, dass Vorsicht angebracht ist bei der Betrachtung des Kontrastes Fortführung vs. Synchronisation. Möglicherweise sind tatsächlich subtile Unterschiede des Designs, der Instruktionen oder zufällig verwendeter Strategien der VPn dafür verantwortlich, dass zwei anscheinend vergleichbare Paradigmen zu unterschiedlichen Ergebnissen führen.

Interessant und relevant für die neue Fragestellung, die der vorliegenden Studie zugrunde liegt, ist nun jedenfalls, dass während dieser Fortführungsphase unterschiedliche Aktivierungsmuster auftraten, je nachdem ob die VPn die Fortführung mit der anderen Hand durchführten als die Synchronisation oder mit der gleichen Hand. Im Folgenden werden diese unterschiedlichen Aktivierungsmuster genauer besprochen.

3.7.1 Aktivität des Cingulum

Bei der Interpretation des Kontrastes Shift > Stay fällt zunächst die Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu den von Mesulam et al. (2001) beschriebenen Resultaten auf. Die in jener Studie gefundenen Aktivierungen sollen deshalb im Folgenden noch näher beschrieben werden. Die Aktivität im posterioren Cingulum war abhängig von der Reaktionszeit, mit der die VPn in Mesulams Experiment auf einen Stimulus reagierten. Bei schnelleren Reaktionen gab es im Baselinevergleich mehr Signalzuwachs als bei langsameren Reaktionen. Der Zusammenhang zwischen Signalzuwachs und Reaktionszeit an sich war in Mesulams Studie nicht sehr stark, jedoch über die ganze Gruppe hinweg signifikant. Deutlich stärker war der Effekt, wenn nur Trials berücksichtigt wurden, in denen eine Aufmerksamkeitsverschiebung durch einen Hinweisreiz induziert und somit die Reaktionszeit beeinflusst wurde. Dies wird im Einklang mit anderen Studien (Hopfinger, J. B., Buonocore, M. H., & Mangun, G. R., 2000; z.B. Kiehl, K. A., Liddle, P. F., & Hopfinger, J. B., 2000) so interpretiert, dass das posteriore Cingulum mehr als das anteriore Cingulum (ACC) in die Verarbeitung von räumlichen Hinweisreizen involviert ist und dessen Aktivität somit nicht mit der Geschwindigkeit des motorischen Systems zusammenhängt.

Eine Studie von Olson et al. (1993) zeigte, dass Neurone im posterioren Cingulum von Affen existieren, die in Anhängigkeit der Richtung vorangehender Augenbewegungen feuern. Diese neuronale Aktivität wird interpretiert als ein Zurücksetzen der neuronalen Netzwerke nach einer räumlichen Aufmerksamkeitsverschiebung (Olson, I. R. & Chun, M. M., 2001). Vielleicht könnte man in dieser Aktivität auch den Aufbau eines räumlichen Koordinatensystems sehen, welches nach einer subjektiven Verschiebung des Raumes, auf

den die Aufmerksamkeit gerichtet wird, neu kalibriert werden muss (vgl. Fink, G. R. et al., 2001).

Das posteriore Cingulum wurde neben anderen Strukturen auch dann aktiviert, wenn topographische (über einen Ort im Raum) oder topokinetische (über eine Bewegung im Raum) Information gelernt werden sollten (Maguire, E. A., 1997; Berthoz, A., 1997). Dies sind Aufgaben, die ebenfalls gemeinsame Komponenten mit der hier durchgeführten Entscheidung über die einzusetzende Hand haben könnten.

Aktivität des ACC wurde wiederholt während der Interferenzbedingung im Stroop-Test festgestellt. Diese Aufgabe erfordert, dass die Aufmerksamkeit bewusst und trotz Ablenkung auf eine ganz bestimmte Stimuluseigenschaft gelenkt wird (Cohen, R. A., Kaplan, R. F., Moser, D. J., Jenkins, M. A., & Wilkinson, H., 1999; Bush, G., Luu, P., & Posner, M. I., 2000). Ebenso wird CMA Aktivität mit Fehlerüberwachung und dem Management unterschiedlicher Reaktionstendenzen in Verbindung gebracht (Coull, J. T., Frackowiak, R. S., & Frith, C. D., 1998; Elliott, R. & Dolan, R. J., 1998; Carter, C. S. et al., 2000). Da in der vorliegenden Studie die Anforderungen an die Auswahl einer Reaktion nur in der SHIFT-Bedingung gegeben waren, liegt es nahe, die Aktivität im ACC als Ausdruck dieser Reaktionsauswahl zu sehen. Ebenfalls nur in der SHIFT-Bedingung konnten Fehler gemacht werden in dem Sinne, dass mit dem falschen Finger reagiert werden konnte. Die Analyse der Verhaltensdaten zeigt zwar, dass praktisch keine Fehler dieser Art auftraten, jedoch ist es trotzdem möglich, dass ein verstärktes Antwortmonitoring in dieser Bedingung auftrat. Solches Antwortmonitoring war allerdings nur in Form von Beachtung des propriozeptiven Feedbacks beim Tastendruck möglich. In diesem Zusammenhang erscheint die Aktivität des PCC auch interpretierbar als Ausdruck einer verstärkten Verarbeitung propriozeptiver Signale, was konsistent zu älteren Studien ist (Shima, K. et al., 1991; Kawashima, R., Roland, P. E., & O'Sullivan, B. T., 1994). Was den Bereich der bildgebenden Studien angeht, fehlen Studien, die die Verarbeitung selbstverursachter propriozeptiver Signale zum Gegenstand der Untersuchung gemacht haben, so dass Schlüsse nur indirekt gezogen werden können. Beispielsweise hat Ramnani (2001) festgestellt, dass sich die Aktivität im posterioren Parietallappen und im anterioren Cerebellum erhöht, wenn für Zielbewegungen zwei anstelle eines Gelenkes eingesetzt werden. Dabei ist die Erhöhung nicht durch eine Summierung der Aktivität der jeweiligen Einzelbewegungen zu erklären, sondern spiegelt Koordinationsprozesse wieder. Ein wesentlicher Bestandteil solcher Koordination ist auch die Berücksichtigung der Ist-Zustände der zu koordinierenden Gliedmaßen, was über propriozeptive Information geschieht.

3.7.2 Rolle des Kleinhirns

Allerdings ist die stärkere Einbeziehung von Rückmeldung über die erfolgte Bewegung auch sehr gut mit der Aktivität des Kleinhirns in Verbindung zu bringen. Anatomische Untersuchungen (siehe Schmahmann, J. D. & Pandya, D. N., 1997) zeigen, dass propriozeptive Information in den Lobi anteriores des Cerebellums verschaltet wird. In dieser Region zeigt die oben erwähnte Studie von Ramnani et al. (2001) ebenfalls erhöhte neuronale Aktivität bei Aufgaben, die eine Koordination mehrerer Gliedmaßen erfordern. Demgegenüber liegen die Aktivierungscluster in der vorliegenden Studie eher in den Kerngebieten in der Tiefe des Cerebellums und nicht im cerebellären Kortex. Wäre die gefundene Kleinhirnaktivität auf die Verarbeitung propriozeptiver Signale zurückzuführen, so wäre zumindest eine zusätzliche Aktivierung im Lobus anterior zu erwarten. Da dies nicht der Fall ist, muss man eine andere Erklärung für diese Aktivität in Betracht ziehen.

An dieser Stelle sei noch einmal auf die Überlegung in der Einleitung zu diesem Experiment hingewiesen: Die Hypothese für dieses Experiment war, dass wenn für unterschiedliche Extremitäten unterschiedliche Timer eingesetzt werden, beim Wechsel der Hand diese Timer stärker beansprucht werden müssen als wenn nur eine Hand eingesetzt wird. Wird jedoch sowieso immer die selbe Struktur für das Timing aller Bewegungen verwendet, so sollte es kein Unterschied machen, ob alternierend beide Hände verwendet werden oder nur eine Hand eingesetzt wird.

Dabei ist der Prozess eines interhemisphärischen Transfers des gelernten zeitlichen Musters im vorliegenden Experiment von Interesse. Dieser Prozess soll noch genauer betrachtet werden. Denkbar sind mehrere Möglichkeiten des Transfers: Entweder der Einsatz der anderen Hand bewirkt, dass zusätzlich ein weiterer Timer verwendet wird, wobei der Timer, der während der Synchronisationsphase verwendet wurde, weiter aktiv bleibt, oder die Aktivität des Timers wechselt mit der eingesetzten Hand in die andere Hemisphäre. Im zuerst genannten Fall sollte relativ starke contralaterale Aktivität im Kleinhirn zu finden sein, wenn die Hand gewechselt wurde. Dies lässt sich allerdings nur überprüfen, indem man die das Experiment weiter unterteilt und z.B. die Aktivität der rechten Hand in einer Fortführungsphase nach einem Wechsel mit der Aktivität der selben Hand in einer Fortführungsphase ohne Wechsel vergleicht. Bisher wurden nur Ergebnisse berichtet, deren Daten über beide Hände zusammengenommen wurden, da ansonsten zu wenige Scans vorliegen, um verlässliche Ergebnisse zu erhalten. Daher sind die nachfolgend angestellten Betrachtungen und Ergebnisse als explorative Betrachtungen zu verstehen und die Ergebnisse werden ohne Korrektur für multiple Vergleiche beschrieben. Die Tatsache, dass auf knapper

Datenbasis gearbeitet wird, zeigt sich schon darin, dass die Betrachtung der eben erwähnten Kontraste isoliert für die rechte und linke Hand nur in einer einzigen Bedingung überhaupt signifikante Aktivität im Kleinhirn aufweist. Diese Bedingung ist der Vergleich der Aktivität beim Einsatz der linken Hand nach einem Wechsel im Vergleich zu einem kontinuierlichen Einsatz der linken Hand. Die Aktivität im Kleinhirn beschränkt sich für diesen Kontrast eindeutig auf die dominante Kleinhirnhemisphäre, wie in Abbildung 13 zu erkennen ist. Es scheint also, auch wenn solche Überlegungen noch spekulativ bleiben müssen, als konzentrierte sich die Mehraktivität nach einem Wechsel der Hand auf die ipsilaterale Kleinhirnhemisphäre. Dies wiederum könnte auch bedeuten, dass besonders der Aufbau eines (bereits gut bekannten) zeitlichen Bewegungsablaufs in einer bestimmten Extremität, oder die Anpassung des bekannten Musters an die Rahmenbedingungen in der neuen Extremität, Ansprüche an das Kleinhirn in den der Extremität zugeordneten Bereichen stellt.

3.7.3 Zusammenfassung

Insgesamt zeigen also die Vergleiche der STAY mit der SHIFT Bedingung, dass es zwischen diesen beiden Kontrollmodi einen Unterschied gibt, und dieser Unterschied kann nur zum Teil durch Effekte von unterschiedlichem Fehlermonitoring, der räumlichen Aufmerksamkeit oder der Verarbeitung propriozeptiven Feedbacks erklärt werden. Die Kernregion gemeinsam mit dem Vermis des Kleinhirns, die auf beiden Seiten während der SHIFT Bedingung stärker aktiviert sind als während STAY, sind demzufolge ein Kandidat für ein neuronales System zur Steuerung des zeitlichen Ablaufs einer repetitiven Bewegung. Die Annahme, dass unterschiedliche neuronale Strukturen zum Timing unterschiedlicher Extremitäten eingesetzt werden (Helmuth, L. L. & Ivry, R. B., 1996; Franz, E. A., Ivry, R. B., & Helmuth, L. L., 1996), erhält durch die vorliegende Studie Unterstützung. Diese Strukturen können im Bereich der Kleinhirnerne und Vermis angenommen werden. Dabei liese sich möglicherweise noch genauer unterscheiden, wie die Bereitstellung eines zeitlichen Ablaufmusters und die Überprüfung auf eine Abweichung der motorischen Resultate von diesem Muster vorgenommen werden. Die Betrachtung der bereits erwähnten Experimente zum Fortführungstapping (Rao, S. M. et al., 1997; Jancke, L., Loose, R., Lutz, K., Specht, K., & Shah, N. J., 2000) konnte hierzu schon einen Beitrag leisten, da die Überprüfung - zumindest was das Erreichen externer Vorgaben angeht - theoretisch nur während der Synchronisationsphase stattfinden kann, jedoch müssen zusätzliche weitere Paradigmen entwickelt und möglicherweise auch andere Methoden verwendet werden, um weitere Erkenntnisse zur Synchronisation zu sammeln.

Zusammengefasst unterstützt also das Experiment die Hypothese, dass für das präzise Timing von repetitiven Bewegungen unterschiedlicher Extremitäten auch unterschiedliche neuronale Strukturen eingesetzt werden und lokalisiert diese Strukturen im Bereich der Kleinhirnkerne ipsilateral zur eingesetzten Extremität und im Vermis.

4 Das Experiment „RUST“: Regelmäßiges und unregelmäßiges signalgeführtes Tapping

Wie aus der Besprechung des ersten Experiments zu ersehen ist, bringt die Interpretation eines Kontrastes der Art "Fortführung vs. Synchronisation" Probleme mit sich. Zum Einen ist problematisch, dass eine Aussage über ein internes Timing-System dadurch erschwert wird, dass die VP in beiden Bedingungen ein Zeitintervall generiert, also ständig auf einen Timing-Mechanismus zurückgreifen muss. Somit ist ein solcher Kontrast für das Aufdecken der Strukturen, die für diesen Mechanismus zuständig sind, nicht geeignet. Da die Anwesenheit eines Schrittmachers prinzipiell nichts an der Anforderung ändert, ein regelmäßiges Zeitintervall intern zu generieren, spricht zunächst nichts für die Annahme eines speziellen Systems für explizites Timing, wie es Rao et al. (1997) unter der Bedingung ohne Schrittmacherstimulus postulieren.

Erkenntnisse, die sich aus dem Kontrast "Fortführung vs. Synchronisation" ableiten lassen, liegen im Wesentlichen im Bereich der Frage, wie die sensorische Information, die den zeitlichen Ablauf des Tappings vorgibt, zur Kontrolle der Bewegung verwendet werden kann (Synchronisation > Fortführung) und der Frage, ob zur Fortführung weitere neuronale Systeme verwendet werden (Fortführung > Synchronisation). Als Kandidaten solcher weiteren Systeme lassen sich "sensorische Rehearsal-Systeme" und "explizite Timing-Systeme" anführen (Rao, S. M. et al., 1997).

Um die Frage nach unterschiedlichen Timingmechanismen mit und ohne Kontrollstimulus näher zu beleuchten, soll der Einfluss externer Kontrolle auf motorisches Timing in einem weiteren Experiment genauer untersucht werden. Ein wesentlicher Aspekt eines solchen Kontrollsystems ist die Möglichkeit zur Fehlerkorrektur. Durch Vergleich des produzierten (über somatosensorische Information) mit dem verlangten Bewegungszeitpunkt (über eine für das Schrittmachersignal relevante Sinnesmodalität) lässt sich die zeitliche Genauigkeit der Bewegung bzw. die aufgetretene Abweichung bestimmen. Diese Abweichung sollte den Zeitpunkt der Initiation der nächsten Bewegung beeinflussen. Allerdings ist dies nur dann möglich, wenn die Aktivität in einem vorhersagbaren zeitlichen Ablauf gefordert wird, d.h. antizipiert werden kann. Bei einer regelmäßig wiederkehrenden getriggerten Aktivität ist dies der Fall, während bei unregelmäßig angeforderten Aktivitäten Antizipation nicht möglich ist. Insofern ist die Verwendung einer inneren Uhr zur Bestimmung des Zeitpunktes zu dem die Aktivität angefordert wird bei unregelmäßig angeforderten Bewegungen nicht zielführend. Ein weiterer Aspekt antizipierter Bewegungen ist, dass bewegungsvorbereitende Prozesse

bereits ablaufen können, bevor die Aktivität initiiert wird (Aschersleben, G. & Prinz, W., 1995; Franek, M., Mates, J., Radil, T., Beck, K., & Poppel, E., 1991; Franek, M., Mates, J., Radil, T., Beck, K., & Poppel, E., 1994; Franek, Marek, Mates, Jiri, Radil, Tomas, Beck, Karin, & Poeppel, Ernst, 1994). Prinzipiell lassen sich also verschiedene Faktoren bei der Betrachtung von Synchronisationsproblemen unterscheiden. Zum Einen muss der Zeitpunkt der Bewegung antizipiert werden, wozu die Aktivität eines internen Timers notwendig ist. Andererseits müssen Timingfehler identifiziert und korrigiert werden, wobei Koinzidenzdetektion von somatosensorischen und anderen Modalitäten, sowie Adjustierung des angenommenen Timers notwendig sind. Eine weitere Möglichkeit, die zu beachten ist, wäre eine Initiation der Bewegung als Reaktion auf ein Schrittmachersignal. Hierbei wäre keine Aktivität eines internen Timers und keine Fehlerkorrektur notwendig. Eine solche Reaktion tritt jedoch unter natürlichen Umständen anscheinend nur dann auf, wenn eine Antizipation durch die Versuchsbedingungen unmöglich gemacht wird. Wie erwähnt, ist eine Antizipation dann unmöglich, wenn keine Regelmäßigkeit im Auftreten des Schrittmachersignals existiert, der Zeitpunkt also zufällig bestimmt wird.

Die Absicht in dem folgenden Experiment ist es, durch den Vergleich einer Antizipationsbedingung mit einer Bedingung, in der nicht antizipiert werden kann, die Aktivität eines internen Timers aufzudecken. Bei einer Operationalisierung dieser Bedingungen als Antizipations- vs. Reaktionsbedingung wie oben beschrieben, bietet der Vergleich Reaktion gegen Antizipation zusätzlich Einblick in Prozesse, die ablaufen, wenn während der nicht antizipierbaren Bedingung ein höherer Anspruch an die Bewegungsvorbereitung und Abrufbarkeit der Bewegung anliegt.

4.1 Paradigma

	Baseline	reg	p	zuf	p	reg	p	zuf	p	reg	p	zuf	end
	Baseline	zuf	p	reg	p	zuf	p	reg	p	zuf	p	reg	end
Scans	25	10	5	10	5	10	5	10	5	10	5	10	10
Zeit [s]	75	30	15	30	15	30	15	30	15	30	15	30	30

Abb. 14: Paradigma des Experiments RUST: die geforderte Tappingfrequenz betrug durchschnittlich 1.5Hz. Nach einer Baselinephase, die 75 s dauerte, wechselten Phasen regelmäßigen Tappens (reg) mit Phasen unregelmäßigen Tappens (zuf), die jeweils 30 s dauerten. Zwischen den beiden Phasen gab es jeweils eine Pause von 15 s. Am Ende wurden

noch einmal für 30 s Scans akquiriert, ohne dass die VP eine Aufgabe durchführte. reg = regelmäßige Anforderung; zuf = zufällig zeitlich variierende Anforderung; p = Pause.

Die VPn mussten zwei Bedingungen mehrmals durchlaufen, die jeweils von 15-sekündigen Pausen durchsetzt waren. Während der Pausen wurde ein dunkelgraues Quadrat (ca. 5° Sehwinkel) auf hellgrauem Hintergrund (ca. 12° Sehwinkel) kontinuierlich gezeigt. Die VP musste in dieser Zeit keine motorische Aktivität durchführen.

Während der regelmäßigen Bedingung erschien das Quadrat als Stimulus alle 667 ms, was einer Stimulationsfrequenz von 1,5 Hz entspricht. Die SPT betrug 150 ms. Während der unregelmäßigen Bedingung betrug die durchschnittliche Stimulationsfrequenz ebenfalls 1,5 Hz. Allerdings wurde der Stimulus-Onset von seinem durchschnittlichen Wert um einen Zufallsbetrag (gleichverteilte Zufallsvariable aus dem Intervall von -350 ms bis +350 ms) verschoben. Dadurch wurde es unmöglich gemacht vorherzusagen, wann das Signal auftreten würde. Somit wurde die erfolgreiche Antizipation des Signals ausgeschlossen und es wurde eine Reaktion auf den Stimulus durch einen Tastendruck nahegelegt. Auch die Instruktionen für die VPn wurden so gewählt, dass diese Möglichkeit zumindest nicht ausgeschlossen ist. Die Instruktion für alle Bedingungen lautete für alle VPn wie folgt:

INSTRUKTION:

In diesem Experiment geht es darum, einem auf dem Bildschirm erscheinenden Signal folgend auf eine Taste zu drücken. Dabei soll der Tastendruck zeitlich so genau wie möglich erfolgen.

Das Signal besteht in einer kurzen Darbietung eines Quadrates auf dem Bildschirm. Es erscheint zeitweise in einem bestimmten Rhythmus, zeitweise aber auch unregelmäßig. Versuchen Sie bitte, immer möglichst schnell mit dem Auftauchen des Signals die Taste zu drücken.

Diese Instruktion wurde den VPn zu Beginn des Experiments über die visuelle Stimulationsapparatur zu lesen gegeben. Vor Beginn der Messungen gab es Gelegenheit, Rückfragen über die Wechselsprechanlage zu klären.

Es wurden zwei Runs durchgeführt, wobei über die VPn ausbalanciert zuerst mit regelmäßigem oder mit unregelmäßigem Tappen begonnen wurde.

Die Pausen zwischen den verschiedenen Bedingungen dienten zum einen als mögliche Vergleichsbedingungen, gegen die die Aktivitätsphasen kontrastiert werden können, um alle involvierten Hirnareale zu identifizieren. Des weiteren hatten sie aber auch die Aufgabe, eine Ermüdung oder gar Verkrampfung der VPn zu verhindern.

Die Baselinebedingung zu Beginn jeden Runs wurde nicht als Vergleichsbedingung verwendet, da prinzipiell ein Vergleich zwischen benachbarten Bedingungen, also Aktivität vs. Pause, weniger anfällig für langsame Einflüsse auf das Signal und für Reihenfolgeeffekte sind. Außerdem sollte die Baseline dazu dienen, die VPn an die Situation zu gewöhnen und ihnen die Möglichkeit geben, sich die Aufgabe zu vergegenwärtigen.

Der Wechsel zwischen regelmäßigen und unregelmäßigen Bedingungen innerhalb eines Runs erfolgte um zu Verhindern, dass VPn während des kompletten Runs ein internes Timingsystem aktiviert halten. Dies könnte dann der Fall sein, wenn immer regelmäßiges Tappen sich mit Pausen abwechselt. Die Aktivität des internen Timers könnte in diesem Fall nicht mehr kontrastiert werden und würde somit durch die statistische Analyse nicht entdeckt. Die Tappinggeschwindigkeit wurde so gewählt, dass ITIs in einem Bereich liegen, der eindeutig in den Gültigkeitsbereich der in der Einleitung besprochenen Vorstellungen zu motorischem Timing fällt. Die verlangten ITIs lagen zwischen 317 ms und 1017 ms.

4.2 fMRT-Parameter

Die MRT Daten wurden auf einem Siemens Vision 1.5 T Kernspintomographen (Siemens, Erlangen, Germany) mit der Standard Kopfspule aufgenommen. Zu Beginn des Experiments wurde eine hochaufgelöste stark T1-gewichtete Aufnahme des Gehirns mit einer Spinechosequenz (MP-RAGE) aufgenommen, die folgende Parameter aufwies: TR = 40 ms, TE = 5 ms, $\alpha = 40^\circ$. Gemessen wurde in einem FOV von 250 mm 128 sagital gelegte Schichten mit einer Auflösung von 256x256 Punkten, was einer Voxelgröße von 0,98 mm innerhalb der Schicht entspricht. Die Schichtdicke betrug 1,25 mm. Die Gründe für die Aufnahme des MP-RAGE Bildes sind analog zu Experiment 1. Die Aufnahme der EPI-Daten erfolgte mit folgenden Einstellungen: TE = 66 ms, Kippwinkel $\alpha = 90^\circ$, FOV = 200 mm, Matrixgröße von 64x64 Bildpunkten, was zu einer Voxelgröße von 3,125 x 3,125 mm führt. Die Schichten wurden parallel zur Verbindungslinie zwischen anteriorer Kommissur (AC) und posteriorer Kommissur (PC) aufgesetzt und wurden in einer Dicke von 3 mm angeregt. Es wurden insgesamt 30 Schichten in einem Volumen gemessen, wobei zwischen den Schichten ein Abstand von 0,3 mm gehalten wurde, der nicht angeregt wurde, um einen Übertrag von Signal in die nächste Schicht zu verhindern. Die Aufnahme der Schichten erfolgte "interleaved" in der Reihenfolge 1, 3, 5, ..., 29, 2, 4, 6, ..., 30, wobei 1 die am weitesten inferior aufgesetzte Schicht bezeichnet. Die Zeit für die Aufnahme eines kompletten Volumens betrug 3 s.

4.3 Reizpräsentation und Aufnahme der Reaktionen

Die Reizpräsentation und Aufnahme der Reaktionen wurde mittels der Experimentalsoftware ERTS (Berisoft®) auf einem handelsüblichen PC unter MSDOS 6.0 kontrolliert. Die visuellen Stimuli wurden mittels eines Videobeamers auf einen Bildschirm projiziert, den die VP über ein Spiegelsystem sehen konnte. Der Scannerraum wurde während des Experiments abgedunkelt, um störende Lichtreize zu minimieren.

Die Aufnahme der Tappingdaten erfolgte mit Hilfe eines optischen Tasters, dessen Betätigung in ein elektrisches Signal transformiert wurde. Zur opto-elektronischen Koppelung wurde auf handelsübliche Bauteile zurückgegriffen, die von Mitarbeitern des FZ Jülich zusammengebaut wurden. Die Aufnahme des resultierenden elektronischen TTL-Signals erfolgte über die ERTS-Responsebox, die Aufnahmen mit Fehlerabweichung von weniger als 1 ms ermöglicht. Die Zeiten der Tastendrucke wurde auf dem PC zur weiteren Analyse gespeichert. Anzumerken ist, dass auch die Steuerung des Programmablaufes ein Signal des fMRT-Scanners verwendete, welches über die gleiche Responsebox dem Stimulationsprogramm verfügbar gemacht wurde. Technische Beschränkungen machten eine gleichzeitige Aufzeichnung dieses Scannersignals und der Tastzeiten unmöglich. Daher wurde ein kurzes Zeitfenster von 50 ms vor jeder Stimuluspräsentation für die Aufzeichnung des Scannersignals reserviert, in dem keine Tastenaktivitäten aufgezeichnet werden konnten.

Die Taste wurde den VPn auf den rechten Schenkel gelegt, so dass sie mit entspannt ausgestrecktem Arm bequem zu bedienen war.

4.4 Beschreibung der VPn

An dem Experiment nahmen 10 rechtshändige VPn im Alter von 21 bis 29 Jahren (Mittelwert: 24,1 Jahre) teil. Fünf VPn waren männlich und fünf weiblich.

4.5 Datenauswertung

4.5.1 Verhaltensdaten

Die Zeiten, zu denen die VPn eine Taste gedrückt haben, ebenso wie die Zeiten, zu denen ein Stimulus präsentiert wurde, wurde von dem auf dem Kontroll-PC installierten Experimentalprogramm ERTS aufgezeichnet. Die Zeit jedes Tastendruckes wurde im Hinblick darauf analysiert, wie viel Zeit zwischen Stimulus und darauffolgendem Tastendruck vergangen ist. Dieser Wert wird in der vorliegenden Arbeit als S-R Latenz bezeichnet. Beispielsweise bedeutet ein Wert von 660 ms in der regelmäßigen Bedingung, dass die Taste 7 ms vor dem nächsten Stimulus gegeben wurde. Zu beachten ist bei der

Interpretation der Latenzen während der unregelmäßigen Reizdarbietung, dass keine eindeutige Aussage über die zeitliche Relation zwischen Tastendruck und dem nächsten Stimulus möglich ist, da die Zeit bis zum nächsten Stimulus zufällig variierte. Dennoch erscheint die Auswertung der Zeit zwischen vorangegangenem Stimulus und Tastendruck sinnvoll, um entscheiden zu können, ob die Aktionen der VP mit den Stimuli koinzidieren, also antizipatorische Handlungen darstellen, oder ob sie mit einer zeitlichen Verzögerung auftreten, die auf eine Bewegungsvorbereitung nach der Stimuluspräsentation schließen lassen, also nicht-antizipierte Reaktionen darstellen.

Eine Betrachtung der Häufigkeitsverteilung der Latenzen ergibt dann Aufschluss über die zeitliche Relation zwischen Tastendruck und Stimulus. Diese Werte wurden für jede VP für die beiden Bedingungen bestimmt und danach für die gesamte Stichprobe zusammengefasst. Die Häufigkeitsverteilungen beziehen sich auf alle Tastendrucke über alle Epochen einer Bedingung zusammengefasst.

4.5.2 Bildgebende Daten

Die EPI-Bilder wurden der oben beschriebenen Prozedur zur Vorverarbeitung unterzogen. Anzumerken ist, dass zur Normalisierung der für Experiment 1 bereits beschriebene Weg gewählt wurde, bei dem die Normalisierungsparameter an einer hochaufgelösten T1-Gewichteten (anatomischen) Aufnahme bestimmt werden und diese Parameter auf die EPI-Aufnahmen angewandt werden, die zuvor mit der anatomischen Aufnahme co-registriert wurden. Nach der Normalisierung wurde die Größe der Voxel auf 4x4x4 mm neu berechnet. Der Grund für dieses Vorgehen ist beim ersten Experiment beschrieben.

Eine zeitliche Glättung von 4 s wurde appliziert, um schnelle physiologische und Bewegungsartefakte zu minimieren. Für die zeitliche Hochpassfilterung der Datenreihe wurde ein Filter mit einer Periodenlänge von 90 s gewählt, was der Dauer eines vollständigen Zyklus aus Aktivitäts- und Ruhephasen entspricht, so dass Signalveränderungen innerhalb dieses Zyklus nicht eliminiert werden, langsamere Schwankungen das Ergebnis jedoch nicht mehr beeinflussen. Die Baselinephase wurde nicht in die Bestimmung der Filterfrequenz einbezogen, da die Signalintensität während der Baseline nicht weiter analysiert werden soll.

Für diese Studie wurde zunächst ein "Fixed-effects" Modell über die Daten der ganzen Gruppe aufgestellt. Dieses Modell definiert je eine erklärende Variable für die regelmäßige Tappingbedingung, die unregelmäßige Tappingbedingung und die Baseline. Die Baseline wird separat von den Pausen als explizite Bedingung definiert, da die Effekte, die während der Baselinephase auftreten, weder als Vergleichsbedingung in Betracht kommen noch anderweitig von Interesse sind. Varianz in den Daten, die auf solche Effekte zurückzuführen

ist, kann durch die Definition dieser erklärenden Variablen erklärt werden und trägt somit nicht zur Residualvarianz bei, was die statistische Aussagekraft des Modells erhöht. Die drei beschriebenen Variablen werden für jede Session separat definiert, was bei 10 VPn à 2 Sessions 60 Parameter des Modells ergibt. Wie bereits beschrieben, wird für jede Session zusätzlich eine Konstante modelliert, um Session-spezifische Effekte von den Effekten der Bedingungen trennen zu können.

In diesem Modell wurde für jede VP die Bedingungen regelmäßiges Tappen gegen unregelmäßiges Tappen kontrastiert, was 2 Kontrastbilder pro VP ergibt. Die Effekte dieser Kontraste wurden dann wiederum in einem Modell höherer Ordnung ("Random effects") auf Bedeutsamkeit bzgl. ihrer Allgemeingültigkeit in einer Population getestet, aus der die untersuchte Stichprobe stammt.

4.6 Ergebnisse

4.6.1 Verhaltensdaten

Zunächst muss darauf hingewiesen werden, dass durch die fehlende Aufzeichnung der Tappingdaten im Bereich bis 50 ms vor einem Stimulus der Vergleich der Ergebnisse beider Bedingungen erschwert wird. Entsprechend verlässlich replizierter Verhaltensdaten (Dunlap, K., 1910; Woodrow, H., 1932; Vorberg, D. & Hambuch, R., 1984; Hary, D. & Moore, G. P., 1985; Kolers, P. A. & Brewster, J. T., 1985; Peters, M., 1989; Franek, M., Radil, T., Indra, M., & Lansky, P., 1987; Franek, M., Mates, J., Radil, T., Beck, K., & Poppel, E., 1994; Vos, P. G. & Helsen, E. L., 1992; Mates, Jiri, Radil, Tomas, & Poeppel, Ernst, 1992; Mates, Jiri, Mueller, Ulrike, Radil, Tomas, & Poeppel, Ernst, 1994; Mates, Jiri & Prinz, Wolfgang, 1996; Aschersleben, G. & Prinz, W., 1995) ist bei regelmäßigem Tapping ein bedeutender Anteil der Reaktionen in dem Intervall 20 bis 50 ms vor Reizbeginn zu erwarten (negative Stimulus Onset Asynchronie, SOA). Insofern ist ein Vergleich der absoluten Anzahl der Taps nicht sinnvoll und die Auswertung der Verhaltensdaten wird sich auf die Beschreibung der Häufigkeitsverteilungen der Latenzen zwischen Stimulus und darauffolgendem Tastendruck beschränken. Diese sind in Abbildung 15 dargestellt.

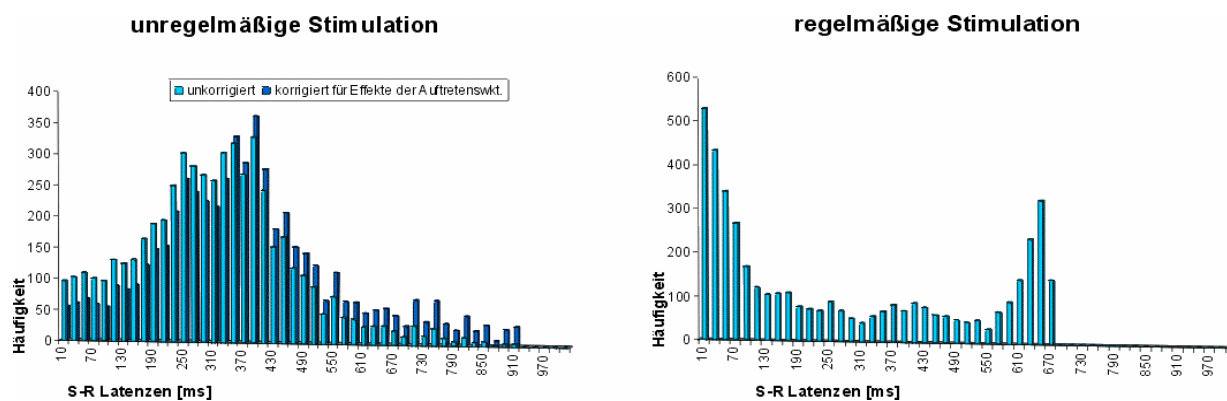


Abb. 15: Häufigkeitsverteilung der Zeiten zwischen Stimulus und Tastendruck (S-R Latenz).
 Eingegangen ist die Latenz zwischen Stimulus und dem unmittelbar darauf folgenden Tastendruck. Es sei darauf hingewiesen, dass die Zufallsvariable, die den Zeitpunkt des nächsten Stimulus in der unregelmäßigen Bedingung beschreibt, gleichverteilt über das Intervall [317 ms..1017 ms] war.

Das mögliche Spektrum von Latenzen reicht in der regelmäßigen Bedingung von 0 bis 667 ms, in der unregelmäßigen Bedingung können Latenzen von 0 bis 1017 ms auftreten. Aus Gründen der Vergleichbarkeit wurden in beiden Bedingungen die gemessenen Latenzen in Teilintervalle von 20 ms Breite gruppiert, wobei in Abbildung 15 abgetragen ist, wie viele Tastendrucke insgesamt in das jeweilige Teilintervall fallen. Die Häufigkeitsverteilung der Latenzen bei unregelmäßigem Stimulus zeigt, dass die meisten Tastendrucke in das Intervall 380 bis 400 ms fallen. Eine hohe Häufigkeit von Antworten kann jedoch schon bei 240 ms Latenzzeit zwischen Reiz und Reaktion (S-R Latenz) festgestellt werden. Jedoch fällt die Häufigkeit der Tastendrucke, die mehr als 400 ms nach dem Stimulus auftreten, rapide ab. Anzumerken ist, dass dieses Absinken zum Teil aus methodischen Gründen zu erklären ist, da die Anzahl der ISI, die lang genug wären, um eine lange S-R Latenz zu ermöglichen durch das experimentelle Design bedingt immer geringer wird. Eine Latenz von 667 ms war z.B. nur in 50% der Trials überhaupt möglich, eine Latenz von 317 ms noch in allen Trials und eine Latenz von mehr als 1017 ms überhaupt nicht.

Bei der regelmäßigen Bedingung ist die Verteilung eindeutiger zu interpretieren: in allen Fällen war das ISI 667ms, das heißt, die längste mögliche S-R Latenz war 667 ms.

Würde man das Absinken der Latenzen nach 400ms vollständig mit der geringeren Anzahl an Trials begründen, während deren eine solche Latenz gezeigt werden konnte, so müsste man einen linearen Rückgang an Latenzen von 317 ms bis 1017 ms erwarten. Tatsächlich erfolgt der Rückgang jedoch ab 400 ms parabelförmig.

Würden die Trials nicht zu variablen Zeiten durch Präsentation des nächsten Stimulus beendet, sondern stünde unbegrenzt Zeit zur Aufzeichnung der Tastendrucke zur Verfügung, so könnte man also erwarten, dass mehr Tastendrucke mit höheren Latenzen aufgezeichnet worden wären. Man kann diese Annahme mathematisch ausdrücken, indem man die relative Häufigkeit berücksichtigt, mit der eine bestimmte Dauer zur Aufzeichnung einer Reaktion überhaupt zur Verfügung steht. Diese relative Häufigkeit beträgt $p=1$ bei 317 ms (317 ms stehen immer zur Verfügung) bis $p=0$ bei 1017 ms und nimmt dazwischen linear ab. Als Korrektur würde man also die Inverse der eben beschriebenen Wahrscheinlichkeitsfunktion betrachten. Bei 317ms müsste man also die beobachtete Anzahl von Taps mit 1 multiplizieren, um auf die maximal zu erwartende Anzahl ohne Zeitbeschränkung zu kommen, bei 667ms mit 2 und bei 1017ms müsste man die Anzahl der tatsächlich beobachteten Tastendrucke mit einem Korrekturfaktor gegen unendlich versehen. Bei einer solchen Korrektur wird die Möglichkeit in Betracht gezogen, dass Tastendrucke, die nach dem nächsten Stimulus gezeigt wurden, in Wirklichkeit eine stärkere Relation zu dem vorangegangenen Stimulus aufweisen, bzw. als Reaktion auf den zuvor präsentierten Stimulus betrachtet werden sollten. Daher ist eine Darstellung in Abbildung 15 mit aufgenommen worden, bei der zunächst entsprechend der oben beschriebenen Schätzung ermittelt wurde, wie viele Tastendrucke zu einem späteren Zeitpunkt erwartet werden könnten und diese Anzahl von Reaktionen wurde – gleichmäßig auf die Intervalle kleiner als 317 ms verteilt – von den dort beobachteten Tastendruckten abgezogen. Auch wenn diese Form der Korrektur einigermaßen willkürlich ist, so ist doch anzunehmen, dass sie den Effekt der unterschiedlichen Auftretenswahrscheinlichkeit der untersuchten Intervalle kompensiert oder wohl eher überkompensiert. Dennoch ändert sich nichts an der grundsätzlichen Verteilung der Zeiten, die ihr Maximum im Intervall zwischen 380 und 400 ms erreicht. Relativ gesehen fällt die Verteilung auf der Seite der größeren Latenzzeiten stärker ab als bei kleineren Latenzen. Das heißt, es traten vergleichsweise häufiger kurze Latenzen auf als lange. Ebenfalls ist zu beobachten, dass Taps bereits im kürzesten Intervall von 0 bis 20 ms auftreten, die Anzahl der Taps bis zum Intervall mit den meisten Taps nahezu stetig ansteigt, und dann sehr schnell abfällt, um bei 908 ms den letzten und höchsten Wert zu zeigen. Der Mittelwert liegt bei 313 ms, die Standardabweichung bei 159 ms.

4.6.2 Bildgebende Daten

Zunächst werden die Areale identifiziert, die beim Durchführen der beiden Aufgaben im Vergleich zu den Pausen zwischen den Aufgaben stärker aktiviert sind. Der inferenzstatistische Vergleich der regelmäßigen mit der unregelmäßigen Bedingung auf Basis

der interindividuellen Varianz in der Stichprobe ist in Tabelle 5 dargestellt. Aufgeführt sind diejenigen Voxel, die mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von weniger als 5% in der Population, aus der die Stichprobe stammt, während der regelmäßigen Bedingung stärker aktiviert sind als während der unregelmäßigen. Die Korrektur für multiple Vergleiche wurde entsprechend der im Methodenteil beschriebenen Vorgehensweise vorgenommen.

Tab. 5: Cluster signifikant aktivierter Voxel beim Vergleich regelm > unregelm

($\alpha < 5\%$, korrigiert für multiple Vergleiche). "#Vox" = Anzahl der aktivierten Voxel innerhalb eines zusammenhängenden Clusters; "Hem" = Hemisphäre; "Max T" = Lokale Maxima der T-Wert-Verteilung.

Anatomische Lage der lokalen Maxima	#Vox	Hem	Max T	x,y,z [mm]
Precuneus	2		4.78	0 -48 48

Tab. 6: Cluster signifikant aktivierter Voxel beim Vergleich unregelm > regelm

($\alpha < 5\%$, korrigiert für multiple Vergleiche). "#Vox" = Anzahl der aktivierten Voxel innerhalb eines zusammenhängenden Clusters; "Hem" = Hemisphäre; "Max T" = Lokale Maxima der T-Wert-Verteilung; VLT = ventrolateraler Thalamus

Anatomische Lage der lokalen Maxima	#Vox	Hem	Max T	x,y,z [mm]
pre-SMA	69	links	8.73	-4 12 44
S1M1	77	links	7.97	-44 -8 44
		links	6.51	-24 0 60
S1M1	44	rechts	7.03	40 -4 44
		rechts	6.76	28 -4 48
Kleinhirnkerne	14	rechts	6.49	32 -56 -36
VLT	14	links	5.60	-20 -16 12
Vermis cerebelli	16	rechts	5.38	4 -68 -16
		links	5.21	-4 -68 -12
Lobulus parietalis inferior	6	links	5.20	-52 -40 32

Das globale Maximum der Aktivität ist im pre-SMA lokalisiert. Das Cluster aktivierter Voxel um dieses Maximum herum dehnt sich bis in das SMA aus (vgl. Abbildung 16).

Aktivitätsunterschiede der primären motorischen Areale zwischen den beiden Bedingungen ist auf beiden Hemisphären ausgeprägt, wobei das linke M1 einen stärkeren und räumlich etwas weiter ausgedehnten Effekt aufweist. An vergleichbaren Orten sind in beiden Hemisphären jeweils zwei lokale Aktivierungsmaxima, in etwa am dorsolateralen und am ventromedialen Ende des Handareals auszumachen. Eine erhöhte Aktivität im Bereich der Kleinhirnerkerne ist nur rechts, ipsilateral zur eingesetzten Hand festzustellen. Die vermale Aktivität im Kleinhirn zeigt wiederum zwei lokale Maxima, die sich in geringer Distanz rechts und links der Midsagittallinie befinden. Ein mit 14 Voxeln recht ausgedehnter Bereich signifikanter Aktivierung hat seinen Schwerpunkt im VLT, jedoch ist es aufgrund der beschränkten räumlichen Auflösung schwierig, klare Aussagen über die genaue Ausdehnung über bestimmte Thalamuskern- oder angrenzende Basalganglienstrukturen zu treffen. Schließlich ist ein sehr kleines Cluster erhöhter Aktivität während der unregelmäßigen Bedingung auch im LPi zu finden und zwar in der Tiefe des Gyrus supramarginalis.

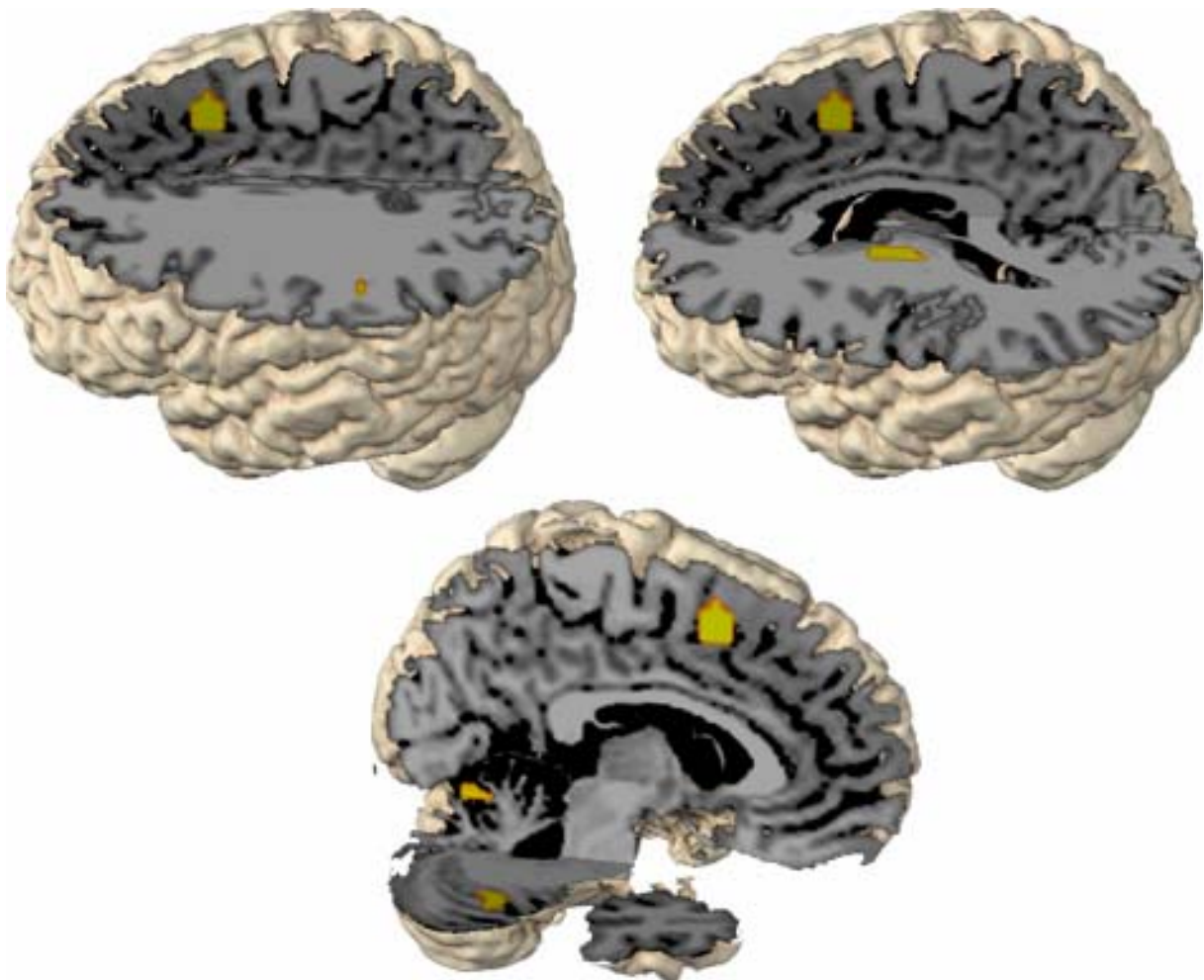


Abb. 16: Cluster signifikant erhöhter Aktivität beim Vergleich unregelmäßig > regelmäßig.

Es wurden alle Voxel eingefärbt, die mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha < 5\%$ während der Epochen mit unregelmäßigen ITIs ein höheres Aktivierungsniveau aufweisen als

während der Epochen mit regelmäßigen ITIs. Auf eine Darstellung der Aktivität in den primären Motorarealen wird verzichtet, da Ort und Ausdehnung der Aktivierung in beiden Hemisphären typischen Aktivierungen des Handareals entspricht (vgl. Tab. 6)

4.7 Schlussfolgerungen

Die Tappingdaten machen deutlich, dass in den beiden untersuchten Bedingungen eindeutig unterschiedliches Verhalten gezeigt wurde. Die einfacher zu interpretierende Situation liegt wohl bei der Synchronisationsbedingung vor. Hier sieht man eindeutig einen Peak in der Häufigkeitsverteilung der Reaktionszeiten mit Reizbeginn. Die Leistung der Versuchspersonen bei der Synchronisation ihrer Bewegungen mit einem externen Schrittmachersignal war vergleichbar mit der Leistung bei dieser Aufgabe in anderen Experimenten. Die schwierigere Versuchssituation im Scanner mit Umgebungslärm und geringer Bewegungsfreiheit scheint das Verhalten während der Synchronisation nicht wesentlich zu beeinflussen. Die unregelmäßige Bedingung zeigte eine breitere Verteilung der Onset-Asynchronien, wobei der Zeitpunkt der meisten Reaktionszeiten deutlich von dem Zeitpunkt des Stimulus-Onset entfernt war. Wie diese unterschiedlichen Verhaltensmuster zu interpretieren sind, soll im Folgenden besprochen werden.

4.7.1 Schwierigkeit der beiden Bedingungen und Fehler beim Durchführen der Aufgabe

Der Umstand, dass während der letzten 50ms vor Stimuluspräsentation keine Reaktion mehr aufgezeichnet werden konnte, verhindert eine detaillierte Beschreibung der Onset-Asynchronie. Jedoch ist aus der Differenz zwischen der geforderten und der gezeigten Anzahl von Taps ein ungefähres Maß abzulesen, wie viele Taps in das nicht aufgezeichnete Intervall fallen würden. Selbst wenn man annimmt, dass ein gewisser Prozentsatz von Antworten überhaupt nicht gegeben wurde, muss man die größte Anzahl von Taps im Intervall direkt vor dem Stimulus erwarten. Die Anzahl der erwarteten Taps lag für 10 VPn à 2 Runs bei insgesamt 5400. In der regelmäßigen Bedingung wurden 5383 Taps aufgezeichnet, in der unregelmäßigen Bedingung 4446 Taps. Hier wurden also 954 Taps weniger aufgezeichnet als erwartet, wenn jeder Stimulus mit einem Tastendruck beantwortet worden wäre. Die größte Anzahl tatsächlich gemessener Taps lag im Intervall zwischen 0 und 20ms nach dem Stimulus und betrug 529. Es scheint also plausibel, anzunehmen, dass in dem letzten Intervall

mindestens ebenso viele Taps gegeben wurden, die jedoch nicht aufgezeichnet wurden. Nimmt man dies an, so geht man folglich davon aus, dass die VPn maximal 425 Taps völlig ausgelassen hat. Die genaue Anzahl dürfte aber, vorausgesetzt dass die vorliegenden Daten vergleichbar mit bereits veröffentlichten Studien sind (Dunlap, K., 1910; Woodrow, H., 1932; Vorberg, D. & Hambuch, R., 1984; Hary, D. & Moore, G. P., 1985; Kolers, P. A. & Brewster, J. T., 1985; Peters, M., 1989; Franek, M., Radil, T., Indra, M., & Lansky, P., 1987; Franek, M., Mates, J., Radil, T., Beck, K., & Poppel, E., 1994; Vos, P. G. & Helsen, E. L., 1992; Mates, Jiri, Radil, Tomas, & Poeppel, Ernst, 1992; Mates, Jiri, Mueller, Ulrike, Radil, Tomas, & Poeppel, Ernst, 1994; Mates, Jiri & Prinz, Wolfgang, 1996; Aschersleben, G. & Prinz, W., 1995), auf jeden Fall unter 400 liegen, sicherlich aber deutlich höher als bei der regelmäßigen Bedingung.

Die Tatsache dass viele Reaktionen ausgeblieben sind, muss wohl als Zeichen für die Schwierigkeit der Aufgabe gewertet werden. Wenn die VPn nicht in der Lage waren, zum korrekten Zeitpunkt zu antworten, verzichteten sie offensichtlich entweder völlig auf eine Antwort, oder sie antworteten zu spät, teilweise eben erst nach Erscheinen des nächsten Stimulus. Solch ein Reaktionsverhalten mag natürlich mit Unsicherheit der VPn einhergehen und mit Eindrücken, die erfolgte Reaktion sei falsch. Demzufolge ist beim Durchführen der unregelmäßigen Bedingung auch die Aktivität von Fehlermonitoring und Antwortunsicherheit stärker einzuschätzen als bei der regelmäßigen Bedingung.

Diese Einschätzung ist auch für die Interpretation der funktionellen MRT-Daten relevant. Die Annahme dass während der unregelmäßigen Bedingung häufiger die Situation auftrat, in der VPn fehlerhafte eigene Reaktionen bemerken, legt den Schluss nahe, dass diese fehlerhaften Reaktionen zur Aktivierung bestimmter Kortexbereiche führt, welche im Kontrast "unregelmäßig vs. regelmäßig" erscheinen. Obwohl in den letzten Jahren eine Reihe von Arbeiten veröffentlicht wurden, die sich mit der Lokalisation eines Prozesses für Monitoring von fehlerhaften Reaktionen und von Antwortkonflikten beschäftigen, bezieht sich keiner dieser untersuchten Konflikte oder Fehler auf die Zeit zu der geantwortet wurde.

In diesem Zusammenhang ist auch die mit Hilfe von EEG bereits intensiv untersuchte "Error-related-negativity" (N_e/ERN) von Interesse. Genauso wie für die eben genannten Reaktionskonflikte werden die für die ERN verantwortlichen Prozesse allgemein im medialen Frontallappen, im Bereich des ACC angenommen, was auch durch bildgebende Studien (Carter, C. S. et al., 1998; Kiehl, K. A., Liddle, P. F., & Hopfinger, J. B., 2000) schon bestätigt wurde (Übersicht bei Falkenstein, M., Hoormann, J., Christ, S., & Hohnsbein, J., 2000). Jedoch werden auch Bereiche im lateralen präfrontalen Cortex (LPFC) bei falschen

Antworten stärker aktiviert als bei richtigen (Carter, C. S. et al., 1998; Kiehl, K. A., Liddle, P. F., & Hopfinger, J. B., 2000). Auf eine mögliche Aufgabenteilung zwischen ACC und LPFC wird weiter unten eingegangen. Die ERN tritt sowohl bei bemerkten als auch bei unbemerkt aufgetretenen Fehlern auf, ist also nicht mit Prozessen zur bewussten Fehlerkorrektur zu erklären. Jedoch haben neuere Ergebnisse (Nieuwenhuis, S., Ridderinkhof, K. R., Blom, J., Band, G. P., & Kok, A., 2001) zu der Vermutung geführt, dass die "Error-positivity" (P_e) (Falkenstein, M., Hohnsbein, J., Hoormann, J., & Blanke, L., 1991), eine weitere fehlerbezogene EEG-Komponente, möglicherweise als physiologisches Korrelat der bewussten Fehlerwahrnehmung (Leuthold, H. & Sommer, W., 1999) oder der Anpassung der Antwort (Falkenstein, M., Hoormann, J., Christ, S., & Hohnsbein, J., 2000) betrachtet werden kann. Über eine differenzierte Quellenlokalisation von P_e und N_e liegen derzeit noch keine klaren Erkenntnisse vor.

Arbeiten die sich explizit mit Antwortkonflikten beschäftigen, sind in einem Artikel von George Bush (2000) zusammengefasst, {barch2001, braver2001a, /pt 'zu neueren Ergebnissen siehe auch '}. Sie beschäftigen sich zunächst mit Konflikten, die aus unterschiedlichen Reaktionstendenzen auf unterschiedliche Stimuluseigenschaften heraus entstehen, z.B. verschiedene Formen des Stroop-Tests. Dabei kommt es darauf an, bestimmte Stimuluseigenschaften zu beachten und die verlangte Antwort nicht durch aufgabenirrelevante Information beeinflussen zu lassen. Die Struktur die beim Bearbeiten einer solchen Aufgabe mit konkurrierenden Antworttendenzen im Allgemeinen zusätzlich aktiviert wird, ist das ACC. Was derzeit noch intensiv diskutiert wird, ist die Frage, ob diese Struktur für Lenkung der Aufmerksamkeit auf die relevanten Stimuluseigenschaften, für die Auswahl der Antwort unter den erschwerten Bedingungen von konkurrierenden Antworttendenzen, oder für die Beurteilung der gegebenen Antwort und gegebenenfalls die Einleitung von Korrekturen verantwortlich ist. Die Beobachtung, dass der ACC auch dann aktiviert wird, wenn ein Antwortkonflikt auftritt, ohne dass Fehler gemacht werden (Carter, C. S. et al., 1998) deutet zumindest darauf hin, dass Aktivität dieses Bereichs nicht für das Erkennen von Fehlern verantwortlich ist (also auch die P_e nicht aus diesem Areal entstehen sollte), sondern für das Erkennen oder Beurteilen von Bedingungen, in denen leicht Fehler gemacht werden. Zudem wurde gezeigt, dass sich ein lateralisiertes Bereitschaftspotential (LRP) zur Fehlerkorrektur differenzieren lässt von der ERN, welche nicht vor dem LRP einsetzt (Rodriguez-Fornells, A., Kurzbuch, A. R., & Munte, T. F., 2002), was weiter die Rolle der ERN als Bestandteil eines Evaluationssystems untermauert.

Außerdem wurde in letzter Zeit auch die Rolle des LPFC bei der Überwachung von Reaktionskonflikten und Fehlern diskutiert, der in einigen Paradigmen zusammen mit dem ACC aktiviert wurde, wenn Antwortkonflikte auftraten (Cohen, J. D. & Servan-Schreiber, D., 1992; Kiehl, K. A., Liddle, P. F., & Hopfinger, J. B., 2000; Taylor, S. F., Kornblum, S., Minoshima, S., Oliver, L. M., & Koeppe, R. A., 1994). Auch eine verstärkte ERN bei korrekten Antworten bei Patienten mit Läsionen des PFC (Gehring, W. J. & Knight, R. T., 2000) belegt die Relevanz dieser Struktur für Antwortmonitoring. Eine aktuelle Hypothese ist, dass der PFC in ein Kontrollsystem eingebunden ist, welches die Aufmerksamkeit auf relevante Stimulusdimensionen zu lenken hilft, wenn im ACC Antwortkonflikte festgestellt werden (Cohen, J. D., Botvinick, M., & Carter, C. S., 2000).

Obwohl im vorliegenden Experiment auch Fehler bzgl. des Zeitpunktes zu dem eine Taste zu drücken war gemacht wurden, und obwohl die VPn über Unsicherheit berichteten, was mit Sicherheit auf eine Form von Konflikt hinweist, wurden die eben dargestellten Areale während der unregelmäßigen, schwieriger zu meisternden Bedingung nicht stärker aktiviert als während der regelmäßigen.

Im Vergleich zu den eben beschriebenen Fehlermöglichkeiten existiert beim vorliegenden Experiment ein wesentlicher Unterschied: hier erfolgte eine Reaktion zum falschen Zeitpunkt, wobei die Aufmerksamkeit der VPn nicht auf eine bestimmte Stimuluseigenschaft gelenkt werden musste. Eine N_e ist zwar auch bei Fehlern zu beobachten, die in Go/NoGo Aufgaben gemacht werden (Falkenstein, M., Hoormann, J., & Hohnsbein, J., 1997), wobei es nicht auf eine Auswahl der korrekten Bewegung ankommt, sondern nur auf die Frage, ob die Bewegung ausgeführt oder blockiert werden soll. Eine Go/NoGo Aufgabe unterscheidet sich jedoch immer noch in einem Punkt grundsätzlich von der im Experiment RUST durchgeführten Aufgabe. Eine Go/NoGo Aufgaben erfordert eine Reaktion in Abhängigkeit des auftauchenden Stimulus, wobei eine bestimmte Stimuluseigenschaft anzeigt, ob reagiert werden soll. Bei allen bisher beschriebenen Experimenten zu Konfliktmonitoring und Fehlererkennung musste also die Entscheidung, ob oder wie reagiert werden sollte, entsprechend einer bestimmten Stimuluseigenschaft gefällt werden. Die Strukturen die am Treffen und Überprüfen einer solchen Entscheidung beteiligt sind, scheinen im Bereich des ACC und LPFC zu liegen.

Im Experiment RUST musste jedoch die Entscheidung über den Tastendruck nicht in Abhängigkeit einer Stimuluseigenschaft gefällt werden. Die Entscheidung, ob oder ob nicht gehandelt werden sollte, wurde abhängig davon getroffen, wann ein Stimulus auftrat. Konflikte zwischen zwei konkurrierenden Antworten traten im Experiment RUST nicht auf.

Wohl aber die Entscheidung, ob oder ob nicht eine Taste gedrückt werden sollte, was in gewisser Hinsicht vergleichbar mit einer Go/NoGo Aufgabe sein könnte. Dennoch waren in diesem Experiment weder der ACC noch der LPFC während der unregelmäßigen Bedingung (in der mehr Fehler gemacht wurden) stärker aktiv als während der regelmäßigen.

Es stellt sich also die Frage, ob die Prozesse, die in diesem Paradigma aufgedeckt werden, grundsätzlich anders sind als diejenigen, die in den oben beschriebenen Studien untersucht wurden. Ohne Zweifel haben die Versuchspersonen bemerkt, dass während der unregelmäßigen Bedingung manche Antworten zu einer Zeit gegeben wurden, zu der sie nicht verlangt waren. Dies wurde von den VPn nach dem Experiment mehrheitlich deutlich geäußert, in dem Sinne, dass sie es nicht geschafft haben, zu jedem Signal so zu reagieren, wie es verlangt war. Eine Möglichkeit wäre, dass zwar die gleichen Prozesse abgelaufen sind wie in einer Go/NoGo Aufgabe, jedoch die entsprechend der oben genannten Studien daraufhin zu erwartende Aktivität des ACC oder des LPFC aus methodischen Gründen nicht statistisch nachgewiesen wurde. Immerhin war das Experiment nicht dafür ausgelegt, solche Prozesse der Fehlerüberwachung aufzudecken.

Es drängt sich aber auch die Möglichkeit auf, dass bei der Beurteilung der Frage, wann eine Antwort zu geben ist, andere Kontrollprozesse ablaufen als bei der Beurteilung der Frage, welche Antwort zu geben ist. Nach den Ergebnissen des durchgeführten Experiments sind dabei nicht der LPFC und auch nicht der ACC beteiligt. Strukturen, die an einem solchen Überwachungsprozess beteiligt sein könnten, müssen unter den in Tabelle 6 aufgeführten zu finden sein, vorausgesetzt ihre Aktivität wurde im vorliegenden Experiment überhaupt statistisch nachgewiesen.

4.7.2 Kleinhirn

Allerdings existieren vergleichsweise wenige Arbeiten zu den neuronalen Grundlagen motorischer Kontrollprozesse, die andere Paradigmen einsetzen als Wahlreaktionsaufgaben oder Sequenzen von solchen Wahlreaktionen. Ausnahmen findet man z.B. bei Untersuchungen an Primaten, wo mit Hilfe von Einzelzelleableitungen kontinuierliche Trackingaufgaben untersucht wurden (Butler, E. G. et al., 1996; Butler, E. G., Harvey, M. C., Finkelstein, D. I., & Horne, M. K., 1998; Butler, E. G., Bourke, D. W., & Horne, M. K., 2000). Bei solchen Aufgaben muss beispielsweise eine visuell präsentierte Ist-Marke durch Bewegung eines Steuerers auf gleicher Höhe mit einer sich bewegendem Sollmarke gehalten werden. Dies ist insofern interessant, als bei einer solchen Aufgabe außer der Entscheidung in welche Richtung das Steuer bewegt werden muss auch die Entscheidung relevant ist, wann, bzw. wie schnell und wie lange das Steuer bewegt werden muss, um eine möglichst geringe

Abweichung zwischen Ist- und Sollmarke zu erreichen. Hierbei ist also eine deutlich stärkere zeitliche Komponente enthalten als bei den ansonsten häufig im Humanbereich durchgeführten sequenziellen motorischen Aufgaben, wo sich die zeitliche Komponente auf eine zeitliche Ordnung ohne Intervallinformation beschränkt. Aus einer Serie von Experimenten kommt die Arbeitsgruppe um Butler und Horne zu dem Schluss, dass die Anpassung einer Trackingbewegung an neue Bedingungen (z.B. höhere Geschwindigkeit, größere Auslenkungen der Sollmarke u.s.w) mit Hilfe der Aktivität des Kleinhirnes vorgenommen wird, die über den VLT den Großhirnkortex erreicht. Dabei wurden sowohl Bereiche im Thalamus identifiziert, deren neuronale Feuerrate mit der Abweichung von Soll- und Istmarke korreliert, als auch welche, deren Aktivität mit der Verarbeitung peripherer Einflüsse auf den Bewegungsablauf (z.B. Störungen) zusammenhängt. Beide genannten Thalamuskern sind als Schaltstation zwischen Kleinhirnkernen und motorischem Cortex bekannt.

Möglicherweise lässt sich auch die Aktivität dieses Systems in der vorliegenden Studie als Ausdruck eines Mismatches zwischen einem erwarteten Signal und einer erfolgten Reaktion interpretieren. Eine solche Erwartung ist schließlich trotz der Unregelmäßigkeit des Signals nicht völlig auszuschließen, da eine durchschnittliche Präsentationsrate von 1,5 Hz den Versuchspersonen möglicherweise als Basis für eine solche Erwartung dienen kann. Diese Interpretation ließe sich auf ihre Plausibilität hin überprüfen, indem man die Möglichkeit, eine solche Erwartung auszubilden experimentell manipuliert, etwa durch unterschiedliche Streubreite der verwendeten ISI. Mit zunehmender Varianz der ISI sollte es zunehmend schwieriger werden, den Erwartungswert des ISI zu ermitteln.

Diese Interpretation wird zudem durch Ergebnisse von Tesche und Karhu (Tesche, C. D. & Karhu, J. J., 2000) untermauert, die mit Hilfe einer MEG Untersuchung zeigen konnten, dass α -Aktivität im Cerebellum (wahrscheinlich im Bereich des Vermis) mit der Erwartung eines somatosensorischen Stimulus korrelierte und zwar dergestalt, dass die Aktivität stärker wurde, wenn ein zu einem bestimmten Zeitpunkt erwarteter Stimulus ausblieb. Die gleiche Studie zeigt, dass Gamma-Aktivität im Cerebellum ansteigt, kurz bevor der Stimulus erwartet wird. Interessant an der Studie ist auch, dass keinerlei motorische Aktivität von den VPn gefordert wurde, was die Rolle des Kleinhirns bei nichtmotorischen Aufgaben unterstreicht. Im Vergleich zu den oben genannten Arbeiten über Aktivierung des ACC und LPFC bei Unsicherheit bzgl. der Antwortauswahl liegt bei dem Experiment von Tesche und Karhu Unsicherheit bzw. Überraschung bzgl. des Stimulationszeitpunktes vor. Wie Ivry in einem Kommentar (Ivry, R., 2000) zu dieser Studie anmerkt, und was auch aus Modellen zu

Efferenzkopie (von Holst, E. & Mittelstaedt, H., 1950; Witney, A. G., Goodbody, S. J., & Wolpert, D. M., 1999) zu ersehen ist, sind die Grenzen zwischen Sensorik und Motorik nicht immer klar zu ziehen bzw. nur willkürlich festlegbar. So gibt es schon länger Theorien, die eine Aufgabe des Cerebellums darin sehen, die sensorischen Effekte einer motorischen Aktion vorherzusagen (Miall, R. C., Weir, D. J., Wolpert, D. M., & Stein, J. F., 1993; Miall, R. C., 1998), ein Vorgang, der nicht eindeutig der Motorik zugerechnet werden kann, aber mit jeder motorischen Aktion einhergeht. Inwieweit die von Tesche und Karhu (2000) beschriebene Aktivität des Kleinhirnvermis auf zeitliche Aspekte der Vorhersage zu beziehen ist, kann nicht definitiv geklärt werden. Es existiert jedoch eine Arbeit, die eine Verletzung der sensorischen Erwartung nicht im zeitlichen Bereich untersucht, sondern bzgl. der Frage, welcher Stimulus erwartet wird (Huettel, S. A., Mack, P. B., & McCarthy, G., 2002) und dabei keine Kleinhirnaktivität, sondern erhöhte Aktivität des LPFC und ACC beschreibt. Das Design jener Studie erlaubt jedoch auch keine klare Attribution der Aktivität auf die Vorhersage oder Verarbeitung sensorischer Ereignisse, da auch ein Antwortkonflikt vorgelegen haben könnte. Nichtsdestotrotz bleibt festzuhalten, dass ohne Enttäuschung einer zeitlichen Erwartung auch keine Kleinhirnaktivität festgestellt wurde, weder in Huettel's noch im vorliegenden Experiment.

Soweit zeigen die Ergebnisse der Studie RUST eine deutlich erhöhte Aktivität der Kleinhirnkerne, Vermis und des VLT während der unregelmäßigen Tappingbedingung. Jedoch wird keine erhöhte Aktivität im ACC oder im präfrontalen Cortex (PFC) festgestellt. Dies bestätigt zum einen, dass sich die Prozesse, die bei der untersuchten unregelmäßigen Synchronisationsaufgabe ablaufen, von denjenigen unterscheiden, die bei Antwortkonflikten oder falsch ausgewählten Antworten auftreten. Andererseits lässt sich die Aktivität von Kleinhirnkernen und VLT aber auch nicht mit Sicherheit auf ein vergleichbares Fehlermonitoring wie bei den oben beschriebenen Trackingexperimenten zurückführen, obwohl eine deutliche Verbindung zu Prozessen der Vorhersage der Resultate eigenen Handelns (Efferenzkopie) oder erlebten Abweichungen von daraus resultierenden Erwartungen angenommen werden kann.

4.7.3 Lernen eines Timingmusters

Die Frage, welche neuronalen Systeme für die Erkennung und möglicherweise auch mit der Korrektur von Timingfehlern zuständig ist, ist eng verknüpft mit der Frage, welche Strukturen für das Lernen von Timing verantwortlich sind. Diese beiden Fragen lassen sich kaum voneinander trennen, da Lernen im Allgemeinen mit einer Verringerung von Fehlern einhergeht und Fehlererkennung für motorisches Lernen eine elementare Rolle spielt. Aus der

Einleitung dieser Arbeit ist zu ersehen, dass sich bisher kein schlüssiges Bild darüber ableiten lässt, welche Strukturen für das erfolgreiche Lernen der zeitlichen Relationen von Bewegungskomponenten zuständig sind. Auf einige Arbeiten soll an dieser Stelle noch einmal näher eingegangen werden, um die im Experiment RUST gefundene Aktivierung genauer verstehen zu können. Penhune und Kollegen (1998) fanden beim Betrachten und Reproduzieren von zeitlich komplexen Tappingmustern erhöhte Aktivität im Cerebellum (Vermis und laterale Hemisphäre), wenn die zu reproduzierenden Rhythmen komplex oder neu waren. Eine genauere Analyse der Ursachen für diese, etwa anhand gemachter Fehler, konnte aufgrund der geringen zeitlichen Auflösung der Aktivität im PET-Design nicht vorgenommen werden.

Ramnani und Kollegen (2001) untersuchten Timing, indem sie VPn explizit die Aufgaben gaben, mit einer sich wiederholenden Sequenz von 8 Stimuli mitzutappen, welche in einem komplexen zeitlich Ablauf erschienen. Eine Bedingung beinhaltete eine Sequenz, die ständig wiederholt wurde, also gelernt werden konnte. In einer anderen Bedingung wurden die zeitlichen Abstände zwischen den Stimuli der Sequenz immer neu randomisiert, so dass die zeitliche Abfolge der Sequenz nicht gelernt werden konnte. Mit zunehmender Praxis in der erlernbaren Aufgabe zeigten die VPn geringere Reaktionszeiten auf die einzelnen Stimuli der Sequenz hin, was als Zeichen für erfolgreiches Lernen der zeitlichen Struktur genommen wurde. Getestet wurde dann, in welchen Arealen die Aktivität zunächst gleich, mit zunehmendem Lernerfolg jedoch in der erlernbaren Bedingung höher ist als in der nicht lernbaren. Mit zunehmender Praxis zeigten die laterale Kleinhirnhemisphäre, der intraparietale Sulcus, mediale parietale Areale, prä-SMA und lateraler PMC bei der erlernten Bedingung stärkere Aktivität als bei der zufälligen. Das statistische Design dieser Arbeit war ausdrücklich so angelegt, dass Areale aufgezeigt wurden, deren Aktivitätsunterschied zwischen regelmäßiger und zufälliger Bedingung mit der Zeit größer wurde. Dies wurde getan, um sicherzustellen, dass die Aktivierung wirklich mit dem Lernprozess, bzw. mit der Verhaltensänderung zusammenhängt. Ramnani et al. interpretieren daher die in ihrem Experiment aufgedeckte Kleinhirnaktivität nicht als System, welches Timingfehler identifiziert, sondern als Struktur, die zur Konsolidierung oder zur Speicherung von motorischen Engrammen, in diesem Fall von den zeitlichen Komponenten eines solchen motorischen Engramms, dient. Ihre Arbeit ist somit die erste, die den zeitlichen Aspekt des motorischen Lernprozesses explizit untersucht und von der Identifikation von Timingfehlern zu differenzieren versucht. Allerdings werden in seiner Arbeit lediglich die schwierig zu interpretierenden Kontraste der hämodynamischen Antworten dargestellt, die mit der Zeit

einen größeren Unterschied zwischen zufälliger und regelmäßiger Sequenz aufweisen. Damit beschreibt er eine Interaktion zwischen zeitlichem Verlauf und Bedingung, ohne die beiden Haupteffekte darzustellen. Eine Aussage beispielsweise darüber, ob die Aktivität der beschriebenen Areale im Vergleich zu einer Baseline-Bedingung erhöht ist, liefert Ramnani Studie nicht. Außerdem ist es mit seinem Design schwierig, die aktivierten Areale unterschiedlichen Funktionen zuzuordnen, wobei unter Berücksichtigung der Ergebnisse anderer Studien dennoch ein schlüssiges, wenn auch nicht zwingendes, Bild vermittelt wird. Die Aktivität des Kleinhirnkortex als Ausdruck motorischen Lernens zu interpretieren ist sicherlich nicht neu (Marr, D., 1969; Albus, J. S., 1971; Doyon, J., Owen, A. M., Petrides, M., Sziklas, V., & Evans, A. C., 1996; Shadmehr, R. & Holcomb, H. H., 1997; Toni, I., Krams, M., Turner, R., & Passingham, R. E., 1998; Nixon, P. D. & Passingham, R. E., 1999). Neu ist es allerdings, eine Form des Lernens zu untersuchen, bei der es schwerpunktmäßig auf die Aneignung von zeitlichen Relationen zwischen Bewegungskomponenten ankommt und andere Aspekte des Lernens möglichst über verschiedene Bedingungen hinweg konstant zu halten. Dass hierfür die Aktivität des Cerebellum notwendig ist, so wie dies schon länger von Ivry (Ivry, R. B., Keele, S. W., & Diener, H. C., 1988; Ivry, R., 1993; Ivry, R. B., 1996) postuliert wurde, konnte bisher nicht zweifelsfrei nachgewiesen werden, jedoch liefert Ramnani Experiment ein weiteres wichtiges Indiz dafür.

Nun lässt sich natürlich motorisches Lernen, wie bereits aus dem vorangehenden Abschnitt ersichtlich, auch aus unterschiedlichen Blickwinkeln betrachten. Zum einen erfordert es die Speicherung von Engrammen, andererseits auch die Überprüfung der Resultate der Motorik, im Sinne eines closed-loop Prozesses. Diese Überprüfung wiederum erfordert die Bestimmung von Zielen (Erwartungen an die Motorik) und einen Abgleich des Ziels mit einem Istzustand. Es scheint also gerechtfertigt, eine Dissoziation der Prozesse vorzunehmen, die beim Erlernen von zeitlich präzisen Bewegungsabläufen eine Rolle spielen. Dabei läuft die Speicherung von Engrammen möglicherweise mit Hilfe des lateralen Kleinhirnkortex (Ramnani, N. & Passingham, R. E., 2001; Penhune, V. B., Zattore, R. J., & Evans, A. C., 1998) wobei weitere neokortikale Motorareale (Ramnani, N. & Passingham, R. E., 2001), sowie der cerebelläre Vermis und die Basalganglien (Penhune, V. B., Zattore, R. J., & Evans, A. C., 1998) einen noch nicht geklärten Beitrag leisten. Wie die Überprüfung der motorischen Ergebnisse abläuft, ist noch weniger klar. Einen Bereich zu identifizieren, der speziell in die Erkennung von Timingfehlern involviert ist, ist bisher nicht definitiv gelungen. Hinweise auf die Beteiligung des cerebello-thalamo-kortikalen Systems sind allerdings aus den kontinuierlichen Tracking-Untersuchungen von Butler und Horne zu entnehmen und werden

durch das Experiment RUST gestützt. Die Kleinhirnaktivität kann im vorliegenden Experiment nicht eindeutig auf dem lateralen Kortex lokalisiert werden, sondern erstreckt sich vom lateralen Ende der Kerngebiete bis zum Kortex (vgl. Abbildung 16). Um eine funktionell-anatomische Untersuchung des Kleinhirns vorzunehmen, wären Folgeuntersuchungen notwendig, die sich auf diese Struktur mit anderen Aufnahmeparametern spezialisieren. Allerdings ist klar zu erkennen, dass die Aktivität an einer anderen Stelle liegt als die mit lernen assoziierte Aktivität, die Ramnani et al. beschreiben.

Indizien, die eine Interpretation der Kleinhirnaktivität als Resultat einer misslungenen Vorhersage stützen, können auch aus einer Studie von Sakai et al. (2000) abgeleitet werden. Er gab eine Wahlreaktionsaufgabe, bei der sowohl die Art der Reaktion als auch der Zeitpunkt der Reaktion unabhängig voneinander für die VPn vorhersagbar gemacht wurden, indem sich die Reaktionen oder die Interreaktionsintervalle (IRI) in einer Bedingung immer in der gleichen Reihenfolge wiederholten. Diese Bedingung wurde einer unvorhersagbaren gegenübergestellt, in der eine Zufallsabfolge von Reaktionen bzw. Reaktionsintervallen verlangt wurde. Die Ergebnisse zeigen, dass die Unvorhersagbarkeit des Zeitpunkts einer motorischen Antwort die Aktivität im posterioren Kleinhirnkortex, im IPS und im lateralen PMC erhöht. Wie erwartet, sind in Sakai's Studie die Reaktionszeiten (genauer: die zeitlichen Abweichungen zwischen Signal und erfolgter Reaktion) bei vorhersagbarem Reaktionszeitpunkt kürzer als bei unvorhersagbarem. Jedoch konnten die VPn ihre Antworten auch bei der vorhersagbaren Zeit nicht mit dem Stimulus synchronisieren, da der Stimulus Information lieferte, die für die Antwortauswahl benötigt wurde und somit die Antwortauswahl auf jeden Fall erst nach der sensorischen Verarbeitung des Stimulus getroffen werden konnte. Es bleibt jedoch festzuhalten, dass die Vorhersagbarkeit des Reaktionszeitpunktes die Aktivität selektiv im posterioren Cerebellum verringerte, während die Aktivität der beiden neokortikalen Areale auch durch die Vorhersagbarkeit der Art der Reaktion verringert wurde. Obwohl das von Sakai eingesetzte Paradigma durchaus Vergleichbarkeit zu dem hier verwendeten aufweist, unterscheidet es sich doch in Bezug auf die Tatsache, dass Sakai's VPn kaum fehlerhafte Reaktionen zeigten. Sie reagierten nicht zu Zeiten, zu denen sie dies eigentlich unterlassen sollten und ließen auch keine verlangten Reaktionen aus. Diese Tatsache ist wohl der wichtigste Unterschied zwischen den Ergebnissen des Vergleichs der beiden Bedingungen "unvorhersagbarer vs. vorhersagbarer Reaktionszeitpunkt" zwischen Sakai's und der hier präsentierten Studie. Übereinstimmung herrscht bezüglich der Tatsache, dass Unvorhersagbarkeit die Anforderung an neuronale

Systeme zu erhöhen scheint. Insbesondere der intraparietale Sulcus (IPS) / LPi und laterale Bereiche dorsalen PMC sind übereinstimmend in der unregelmäßigen Bedingung stärker aktiviert. Die erhöhte Aktivität im Kleinhirn unterscheidet sich in ihrer Lokalisation, was möglicherweise auf die Unterschiede in den Anforderungen der Aufgabe und den produzierten fehlerhaften Reaktionen zurückzuführen ist. Die von Sakai erhöhte Aktivität im posterioren cerebellären Kortex tritt auf, wenn VPn den Zeitpunkt für eine Reaktion immer von neuem entsprechend eines externen Signals bestimmen müssen. Die im vorliegenden Experiment erhöhte Aktivität im cerebello-thalamo-kortikalen System tritt auf, wenn zusätzlich zu den Unterschieden in der Vorhersagbarkeit, die unregelmäßige Bedingung eine erhöhte Anzahl von Reaktionen aufweist, die von dem geforderten Zeitpunkt abweichen.

4.7.4 Aufmerksamkeit auf einzelne Zeitpunkte oder auf die gesamte Aufgabendauer

Ein Unterschied zwischen der regelmäßigen und der unregelmäßigen Tappingbedingung liegt darin, dass während der unregelmäßigen die Aufmerksamkeit der VPn nicht auf einen bestimmten Zeitpunkt fixiert werden kann, sondern sich praktisch über die gesamte Bedingung hinweg erstreckt. Ständig muss die VP darauf achten, ob das Signal erscheint, und sie muss bereit sein, zu reagieren.

Unklar ist in diesem Zusammenhang, ob der Fall, dass die Aufmerksamkeit nicht auf einen bestimmten Zeitpunkt fokussiert werden kann, Aktivitätserhöhungen in bestimmten Arealen mit sich bringt, evtl. im Sinne von Vigilanzeffekten. Im Falle von Bewegungssequenzen unterschiedlicher Finger ist bekannt, dass zusätzliche Aktivität im dorsalen PFC auftritt, wenn VPn willkürlich Aufmerksamkeit auf die von ihnen durchgeführte Fingeraktivität lenken (Passingham, R. E., Toni, I., Schluter, N., & Rushworth, M. F., 1998), oder die Aufmerksamkeit der VPn gezwungenermaßen auf die Bewegungssequenz gelenkt wird, z.B. weil sie neu ist (Jueptner, M. et al., 1997a). Mit zunehmender Automatisierung der Bewegung nimmt die Aktivität im dorsalen PFC ab (Jueptner, M. et al., 1997a; Jenkins, I. H., Brooks, D. J., Nixon, P. D., Frackowiak, R. S., & Passingham, R. E., 1994; Shadmehr, R. & Holcomb, H. H., 1997; Toni, I., Krams, M., Turner, R., & Passingham, R. E., 1998; Toni, I., Schluter, N. D., Josephs, O., Friston, K., & Passingham, R. E., 1999). Dies scheint jedoch nur dann der Fall zu sein, wenn es sich um einen expliziten Lernvorgang handelt (Grafton, S. T., Hazeltine, E., & Ivry, R., 1995; Hazeltine, E., Grafton, S. T., & Ivry, R., 1997). Dies deutet darauf hin, dass es sich beim dorsalen PFC um ein Areal handelt, welches durch willkürliche Konzentration auf eine zu lernende Bewegung oder Bewegungssequenz aktiviert wird (vgl.

auch Ivry, R. B., Spencer, R. M., Zelaznik, H. N., & Diedrichsen, J., 2002). Auch Ramnani (2001) stellt mit zunehmender Automatisierung der gelernten Bewegung weniger Aktivität im dorsalen PFC fest. Eine solche Aktivität ist jedoch beim Vergleich der unregelmäßigen mit der regelmäßigen Tappingbedingung im Experiment RUST nicht zu finden, obwohl davon ausgegangen werden kann, dass die Bewegung während der regelmäßigen Bedingung automatisiert durchgeführt wurde und weniger Aufmerksamkeit erforderte. Dieser scheinbare Widerspruch mit den oben beschriebenen Ergebnissen wird aufgelöst, wenn man sich klarmacht, dass während der unregelmäßigen Bedingung die Aufmerksamkeit nicht auf eine bestimmte zu lernende Sequenz gelenkt wurde, da zum einen die VPn keine explizite Lernaufgabe hatten, zum anderen auch keine feste Bewegungsabfolge existierte, auf die die VPn ihre Aufmerksamkeit hätten lenken können.

Diese Tatsache zeigt, dass die Konzentration auf einen Stimulus mit der Absicht, so schnell wie möglich darauf zu reagieren, andere Aufmerksamkeitsprozesse in Anspruch nimmt, als die Konzentration auf eine Handlung selbst, so wie sie in den Experimenten zum Sequenzlernen untersucht wurde. Welche der aktivierten Gehirnbereiche für diese Aufmerksamkeitsprozesse verantwortlich sein könnten, lässt sich mit den vorliegenden Daten nur mutmaßen.

Dassonville (1998) beschreibt, dass die Aktivität in verschiedenen Arealen (PMA, CMA, SMA, pre-SMA und LPs) anstieg, wenn VPn nicht vorhersagen konnten, welche Bewegung sie auf einen zu erwartenden Stimulus hin ausführen sollten, im Vergleich zu einer Situation, in der die durchzuführenden Bewegungen einem regelmäßigen (vorhersagbaren) Schema folgten. Das Cerebellum wurde in Dassonvilles Studie nicht betrachtet, wohl aber M1, wo kein Aktivitätsunterschied zwischen der vorhersagbaren und der unvorhersagbaren Bedingung auftrat. Die vorliegende Studie untersucht eine ähnliche Fragestellung auf zeitliche Unsicherheit übertragen: S1M1, pre-SMA, PMA, Cerebellum, VLT und LPi sind stärker aktiv, wenn VPn nicht vorhersagen konnten, wann eine bestimmte Bewegung durchgeführt werden sollte, im Vergleich zu einer Bedingung in der die durchzuführenden Bewegungen einem regelmäßigen (vorhersagbaren) Rhythmus folgten. Derzeit liegen keine ausreichenden Daten vor, um Schlüsse darüber ziehen zu können, welche Strukturen für einen solchen Vorhersageprozess zuständig sind.

Bezieht man Erkenntnisse aus der neuronalen Netzwerkforschung in die Betrachtung mit ein, so könnte man sogar spekulieren, dass dieser Vorhersageprozess paradoxerweise in der unvorhersagbaren Situation stärker aktiviert sein sollte. Verschiedene neuronale Netzwerkmodelle gehen davon aus, dass mehr neuronale Aktivität erforderlich ist, wenn

komplexere Muster erkannt werden sollen. Dies ist für visuell-räumliche Muster genauso wie für zeitliche Muster der Fall. Man kommt an dieser Stelle wieder auf die Diskussion zu Lernvorgängen während der Aneignung eines Rhythmus zurück (Ramnani, N. & Passingham, R. E., 2001), wobei gezeigt wird, dass während des Lernvorganges Prozesse aktiv sind, die beim späteren Durchführen nicht mehr aktiv sind. Solche Prozesse könnten das Erkennen von Regelmäßigkeiten oder Mustern beinhalten, was ein wesentliches Element des Lernvorganges darstellt und Voraussetzung für eine Automatisierung des Bewegungsablaufes ist. Je komplexer ein solches Muster ist, desto größer muss das rekrutierte neuronale Netzwerk sein, bzw. desto mehr Präsentationen sind notwendig bis sich ein eindeutiges gewinnendes Neuron herauskristallisiert. Solange dies nicht der Fall ist, wird ein "Netzwerk zum Lernen" verwendet, erst wenn sich ein solches gewinnendes Neuron zeigt, kann man davon sprechen, dass der Lernvorgang abgeschlossen ist, also eine Regelmäßigkeit aus dem präsentierten Input extrahiert wurde.

Wie bereits beschrieben fanden Ramnani et al. (2000) Kleinhirnaktivität, die mit der Leistung korreliert, mit der die VPn eine Sequenz von Intervallen produzierten. Die Auswertung seiner Daten lässt offen, ob die Aktivität in dem betreffenden Kleinhirnareal mit der Leistungsverbesserung stärker oder schwächer wurde. Sollte es so sein, dass die Aktivität zu Beginn in der erlernbaren und in der nicht-lernbaren Bedingung gleichermaßen auf hohem Niveau lag und in der lernbaren Bedingung mit der Zeit abnahm, dann könnte man auch dieses Paradigma verstehen als einen Vergleich einer Bedingung in der zuerst viele, aber mit der Zeit weniger Antizipationsfehler gemacht werden. Die Kleinhirnaktivität könnte dann in den zuletzt diskutierten Ergebnissen genauso wie im Experiment RUST gesehen werden als Ausdruck einer Modifikation bzw. Korrektur eines neuronalen Netzwerkes, welches ein bestimmtes Muster von Zeitintervallen kodiert.

4.7.5 Mit erfolgreicher Antizipation einhergehende Aktivität

Es war nicht allein die Absicht des vorliegenden Experiments, fehlerhaftes Timing oder das Aufrechterhalten der Reaktionsbereitschaft zu untersuchen, sondern auch Strukturen zu identifizieren, die eine korrekte Antizipation von Bewegungszeitpunkten gewährleisten. Die Aktivität solcher Strukturen müsste im Kontrast "regelmäßiges vs. unregelmäßiges Tappen" aufgedeckt werden.

Ein einziges Cluster signifikant aktivierter Voxel konnte für den relevanten Kontrast aufgezeigt werden. Dieses Cluster liegt im Bereich der höheren visuellen Areale, im linken Precuneus.

Eine Rolle dieser Struktur wurde bisher im Zusammenhang mit räumlicher Vorstellung (Knauff, M., Mulack, T., Kassubek, J., Salih, H. R., & Greenlee, M. W., 2002; Ogiso, T., Kobayashi, K., & Sugishita, M., 2000; Jordan, K., Heinze, H. J., Lutz, K., Kanowski, M., & Jancke, L., 2001), Bewegungsvorstellung (Samuel, M., Ceballos-Baumann, A. O., Boecker, H., & Brooks, D. J., 2001; Ruby, P. & Decety, J., 2001; Ogiso, T., Kobayashi, K., & Sugishita, M., 2000) und dem Abruf gelernter visuomotorischer Sequenzen (Sakai, K. et al., 1998; Honda, M. et al., 1998; Catalan, M. J., Honda, M., Weeks, R. A., Cohen, L. G., & Hallett, M., 1998; Nakamura, T. et al., 2001; Grosbras, M. H. et al., 2001) beschrieben. Auch bei der Vorstellung des Klanges von visuell präsentierten zeitlich definierten Notensequenzen (Schurmann, M., Rajj, T., Fujiki, N., & Hari, R., 2002) und bei der Vorstellung von anderen einfachen auditorischen Ereignissen (Yoo, S. S., Lee, C. U., & Choi, B. G., 2001), aber auch bei der Erkennung auditorischer Muster (Maeder, P. P. et al., 2001) wurde erhöhte Aktivität im Precuneus (neben einigen weiteren Arealen) beschrieben.

Im Lichte dieser Ergebnisse könnte man eine spekulative Interpretation der Precuneus-Aktivität in der vorliegenden Studie vornehmen. Ein gemeinsamer Nenner der genannten Experimente könnte sein, dass VPn eine innere Repräsentation des Ablaufs eines visuell-räumlichen, oder auditorischen Musters zur Aufgabenbearbeitung in eine andere Modalität transformieren. Der Ablauf eines solchen Musters beinhaltet eine Sequenz von einzelnen Elementen, die nacheinander mit einer festen zeitlichen Relation auftreten. Die Spekulation, dass der Precuneus zur Transformation sequentieller Abläufe in unterschiedliche Modalitäten beiträgt, würde erklären, warum er anscheinend modalitätsunabhängig aktiviert wird. Auch in der vorliegenden Studie könnte eine Strategie zur möglichst genauen Produktion des auditorisch präsentierten Intervalls eine multimodale Repräsentation dieses Intervalls gewesen sein, also die Vorstellung einer visuell-räumlichen Struktur im Sinne eines Zeitstrahls, oder bei musikalisch geübten VPn als Noten.

Es muss jedoch darauf hingewiesen werden, dass Aktivität des Precuneus auch während Paradigmen beschrieben wurde, die keine Transformation von Sequenzen in unterschiedliche Modalitäten nahe legen. Zum Beispiel wird der Precuneus mit der Unterscheidung selbstverursachter von fremdverursachter Aktion (Ruby, P. & Decety, J., 2001) und mit dem bewussten Erkennen visuell präsentierter verbaler Stimuli (Kjaer, T. W., Nowak, M., Kjaer, K. W., Lou, A. R., & Lou, H. C., 2001) in Verbindung gebracht. Insgesamt liegen über die Aufgaben des Precuneus noch zu wenige Informationen vor, um klare Schlüsse zu ziehen. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie deuten jedenfalls auf eine Rolle bei der Verarbeitung von Stimuli hin, die einen bestimmten zeitlichen Ablauf vorgeben. In diesem Zusammenhang

wäre die Prüfung der oben genannten Spekulation von Interesse, dass der Precuneus in die Transformation solcher Stimuli in unterschiedliche Repräsentationsformen involviert sei. Die Überprüfung könnte erfolgen, indem zum Beispiel Aufgaben gegeben werden, in denen eine Transformation explizit oder implizit verlangt wird, wie z.B. der Vergleich zweier gehörter Rhythmen versus dem Vergleich eines gehörten mit einem visuell repräsentierten Rhythmus. Wenn der Precuneus in die intermodale Transformation von Sequenzen involviert ist, so sollte er bei der zuletzt genannten Aufgabe stärker aktiviert sein.

Eine weitere spekulative Interpretationsmöglichkeit leitet sich aus der relativ jungen Diskussion um die Orientierung von Aufmerksamkeit auf bestimmte Zeitpunkte ab (Miniussi, C., Wilding, E. L., Coull, J. T., & Nobre, A. C., 1999; Nobre, A. C., 2001b; Nobre, A. C., 2001a; Olson, I. R. & Chun, M. M., 2001; Griffin, I. C., Miniussi, C., & Nobre, A. C., 2001; Macar, F. et al., 2002). Diese Diskussion wurde insbesondere durch die Arbeit von Coull & Nobre (2000) angestoßen. Die gängigen Paradigmen ermöglichen eine solche Orientierung z.B. dadurch, dass ein Hinweisreiz mit bestimmter Validität andeutet, wann ein imperativer Reiz die VP zur Reaktion auffordern wird. Ein valider Hinweisreiz ermöglicht die zeitliche Antizipation des imperativen Stimulus und senkt die Reaktionszeit auf diesen, ein invalider Hinweisreiz führt zu falscher Antizipation des Zeitpunkts und erhöht die Reaktionszeit (Coull, J. T., Frith, C. D., & Nobre, A. C., 2000). Bei der Verarbeitung solcher Hinweise und der entsprechenden zeitlichen Modulationen der Aufmerksamkeit wird erhöhte Aktivität des linken PMv, des linken Sulcus intraparietalis, und des linken Kleinhirncortex (lobus anterior) festgestellt. In dem von Coull & Nobre verwendeten Paradigma ging ein zeitlicher Hinweisreiz allerdings mit Unsicherheit bzgl. des Ortes einher, an dem der imperative Stimulus erschien. Wurde umgekehrt ein Hinweis bzgl. des Ortes gegeben, und konnten die VPn keine Vorhersage bzgl. der Zeit anstellen, zu der der imperative Stimulus erscheinen würde, so wurde der rechte LPi, der linke Sulcus parieto-occipitalis und der linke Kleinhirncortex im Bereich des Lobus posterior aktiviert.

Was die Aufgabe angeht, ist mit dem Experiment RUST vergleichbar, dass ein Ereignis zu einem bestimmten, von der VP vorhersagbaren Zeitpunkt auftritt. Ein wichtiger Unterschied ist jedoch, dass dieses Ereignis im Falle der eben beschriebenen Diskussion Informationsgehalt bzgl. der zu zeigenden Reaktion beinhaltet, die Reaktion in Abhängigkeit des antizipierten Stimulus ausgeführt werden muss, während das Experiment RUST zu dem bestimmten Zeitpunkt ein Ereignis präsentiert, welches lediglich zur Kontrolle der bereits präparierten Aktion verwendet wird, ohne dass der Stimulus interpretiert werden muss. Dennoch spielt in den Paradigmen insgesamt Antizipation eine Rolle und jeweils ist die

prominente Aktivierung, die mit der Antizipation verbunden ist, im Parietallappen zu finden. Wird sie nur für interne Zwecke zur Kontrolle des Timing verwendet so liegt sie, wie die vorliegende Studie zeigt, im medialen Parietallappen, ansonsten in einem Netzwerk aus lateralen Bereichen, wobei auch weitere, evtl. mit Bewegungsauswahl bzw. stimulus-response-mapping zusammenhängende Areale im Frontalcortex aktiviert werden.

Während der regelmäßigen Tappingbedingung wurden keine weiteren Areale gefunden, die stärker aktiviert waren als bei der unregelmäßigen. Dies macht eine weiterführende Aussage über Strukturen, die an erfolgreichem motorischen Timing beteiligt sind unmöglich. Es lässt sich nicht unterscheiden, ob die selben Strukturen unter den erschwerten Bedingungen der unregelmäßigen Aufgabe gleichermaßen oder stärker aktiv sind, oder ob evtl. Strukturen existieren, deren Aktivität zwar mit dem regelmäßigen Tappen im Vergleich zum unregelmäßigen erhöht ist, diese Erhöhung jedoch mit der eingesetzten Methode nicht erfasst werden konnte.

Sollte die letzte der genannten Möglichkeiten zutreffen, also der überlernte Einsatz eines Zeitgebers mit der gewählten Methode nicht aufgedeckt worden sein, so würde das bedeuten, dass die neuronale Struktur dieses Zeitgebers relativ klein wäre oder für den Einsatz keine stark erhöhte neuronale Aktivität mit sich bringt, bzw. keinen deutlich erhöhten Anspruch an die Blutversorgung stellt.

Denkbar wäre jedoch auch, dass die erfolgreiche Vorhersage des nächsten Bewegungszeitpunktes prinzipiell die gleichen Strukturen beschäftigt wie die erfolglose Vorhersage, jedoch die erfolglose Vorhersage außerdem weitere Aktivitäten (s.o.) mit sich bringt.

4.7.6 Zusammenfassung

Unter Berücksichtigung von Befunden, die zu den im vorliegenden Experiment beschriebenen neuronalen Strukturen bereits vorliegen, wurde eine Interpretation der möglichen Funktion dieser Strukturen vorgenommen. Diese Interpretation ist aus verschiedenen Gründen im vorliegenden Experiment relativ schwierig.

Zunächst ist die Schwierigkeit der beiden Aufgaben nicht vergleichbar, was sich darin äußert, dass während der unregelmäßigen Bedingung zum einen die zeitliche Beziehung zwischen Stimulus und Tastendruck nicht so eindeutig war und zum anderen mehr Reaktionen ausblieben als während der regelmäßigen Bedingung. Somit können also Unterschiede zwischen den Bedingungen bezüglich der Aufmerksamkeit aufgetreten sein, es können Unterschiede bezüglich der wahrgenommenen Genauigkeit bzgl. Korrektheit der Antworten

aufgetreten sein und schließlich können die experimentell induzierten Unterschiede in der Antizipierbarkeit des Stimulus für unterschiedliche Hirnaktivität verantwortlich sein.

Reaktionsbereitschaft aufrechtzuerhalten ist seit den Untersuchungen zur Lokalisierung des Bereitschaftspotentials mit dem SMA in Verbindung gebracht worden, und auch das Experiment RUST liefert ein weiteres Indiz, dass SMA dann aktiviert wird, wenn eine Bewegung abrufbar gehalten wird.

Neuroanatomische Grundlagen des Antwortmonitorings und Fehlermonitorings wurden im Humanbereich bisher fast ausschließlich in Bezug auf konkurrierende Reaktionen, nicht Reaktionszeitpunkte untersucht, wobei ACC und LPFC als relevante Strukturen identifiziert wurden. Diese Strukturen zeigen in der unregelmäßigen Bedingung verglichen mit der regelmäßigen keine erhöhte Aktivität, was darauf schließen lässt, dass die Kontrollprozesse, die den Zeitpunkt der Antwort auf Fehler überwachen, in anderen neuronalen Systemen ablaufen als die oben genannten Kontrollsysteme für die Antwortauswahl.

Indirekt lassen sich Schlüsse über die Kontrolle der Zeiten aus Trackingexperimenten an Affen ableiten, bei denen ein Fehlerkontrollsystem bestehend aus Kleinhirnkernen, VLT und dessen Projektionen zum motorischen Kortex besteht. Die Aktivität der Kleinhirnerne und VLT in der vorliegenden Studie ist also möglicherweise ebenfalls mit der Kontrolle der Zeiten in Verbindung zu bringen, zu denen die Taste gedrückt wurde. Inwieweit diese Kontrolle Bestandteil eines Lernprozesses ist, und welche Rolle der Vermis bei diesem Prozess spielt, lässt sich nicht mit Sicherheit sagen.

Ob die Aktivität des linken Precuneus tatsächlich ein neuronales Korrelat der Aufmerksamkeitslenkung auf einen bestimmten Zeitpunkt widerspiegelt, bleibt durch Replikationen zu bestätigen. Jedenfalls gab es seit Durchführung des Experiments bereits Studien (Macar, F. et al., 2002; Griffin, I. C., Miniussi, C., & Nobre, A. C., 2001; Nobre, A. C., 2001a), die Aktivität im vorwiegend linken Parietallappen, allerdings an diversen Stellen, darauf zurückführten, dass VPn einen bestimmten Zeitpunkt antizipieren konnten.

5 Das Experiment „RAUNZ“: Räumliche und zeitliche Kontrolle von Tappingsequenzen im Vergleich

Aus den beiden soeben beschriebenen Experimenten lassen sich verschiedene Probleme bei der Interpretation der gewonnenen Daten ersehen. Zum einen scheint die Synchronisation der eigenen Aktionen mit einem externen Stimulus komplexe Prozesse zu beanspruchen, insbesondere wenn diese Synchronisation ständig korrigiert und auf neue Bedingungen eingestellt werden muss. Die Rolle, die extern gegebene Schrittmacherstimuli dabei spielen, ist anscheinend im Zusammenhang mit einem Closed-Loop Prozess motorischer Kontrolle zu sehen. Nichtsdestotrotz sind Timingmechanismen selbstverständlich auch bei der Durchführung von Bewegungen zu erwarten, die ohne die Kontrollmöglichkeit durch externe Schrittmacherstimuli ablaufen, wie bei der Betrachtung von Vergleichen einer Fortführungsphase mit einer Synchronisationsphase diskutiert wurde.

Wie insbesondere das zuletzt beschriebene Experiment in Verbindung mit anderen Ergebnissen (Tesche, C. D. & Karhu, J. J., 2000; Ivry, R., 2000) nahe legt, könnte die Aktivität des Kleinhirns, die bei vielen Studien zu motorischem und sensorischem Timing beobachtet wird, zu einem großen Teil auf Kontrollprozesse zurückzuführen sein, die sich gegebenenfalls externer Zeitgeberstimuli zur Kontrolle und Anpassung der Bewegung bedienen können.

Auf die Frage, welche neuronalen Strukturen für die zeitliche Organisation von aus dem Gedächtnis reproduzierten Bewegungen zuständig sind, existiert jedoch weiterhin keine klare Antwort. Zwar geben Verhaltensdaten (Ivry, R. B. & Hazeltine, R. E., 1995; Meegan, D. V., Aslin, R. N., & Jacobs, R. A., 2000) indirekte Hinweise darauf, dass bei der Wahrnehmung von Zeitintervallen die gleichen Gehirnstrukturen aktiv sind, die auch für die Produktion zum Einsatz kommen. Jedoch ist es mit bildgebenden Verfahren zumindest mit Hilfe der bisher zum Einsatz gekommenen experimentellen Designs (z.B. Schubotz, R. I., Friederici, A. D., & von Cramon, D. Y., 2000) kaum möglich, zu unterscheiden, ob die bei der Durchführung perzeptueller Aufgaben identifizierten, zum motorischen System zählenden Strukturen für die durchgeführten Aufgaben notwendig sind, oder möglicherweise redundant mitaktiviert werden. Die eingangs angeführten Patientenstudien sprechen eher dafür, dass es zumindest möglich ist, selektiv entweder die Wahrnehmung bzw. Einschätzung oder die Produktion von zeitlichen Intervallen zu schädigen, was wiederum bedeutet, dass auch dissoziierbare physiologische Prozesse für die beiden Aufgaben verantwortlich gemacht werden können.

Daher wäre es relevant, in einem weiteren Experiment motorische Handlungen zu untersuchen, die ohne sensorische Führung oder Kontrollmöglichkeit ablaufen, um eine Aussage mit Sicherheit auf die motorischen Prozesse beziehen zu können, was bisher nicht eindeutig der Fall war. Dabei sollte der Vergleich nicht mehr zwischen einer Bedingung ohne vs. einer Bedingung mit Schrittmacherstimulus angestellt werden. Ebenfalls sollen Bedingungen untersucht werden, die sich in Bezug auf einen Antizipationseffekt nicht unterscheiden. Der wesentliche Aspekt, der in dem folgenden Experiment untersucht werden soll, ist die neuronale Aktivität, welche durch die gedächtnisgeleitete zeitliche Organisation einer Bewegung hervorgerufen wird. Dabei soll explizit der Aspekt der Wahrnehmung und Einschätzung von Zeitintervallen ausgeblendet werden. Die Überlegung, die hinter diesem Vorhaben steht, ist, dass alle bisher durchgeführten Experimente zu motorischem Timing eine Bedingung beinhalten, entweder als Kontrollbedingung oder als Teil der Experimentalbedingung, in der eben diese Wahrnehmung und Einschätzung von Zeitintervallen gefordert ist, so dass noch nie eine explizite Untersuchung des motorischen Timings stattgefunden hat. Allerdings ist es eine interessante Frage, ob bei der Durchführung zeitlich präziser Bewegungen bestimmte neuronale Strukturen stärker aktiviert werden, als bei der Durchführung von Bewegungen mit wenig Anspruch an die zeitliche Präzision.

Um diese Frage zu untersuchen, ist es zunächst notwendig, Aufgaben mit unterschiedlichem Anspruch an die zeitliche Präzision zu generieren. Wenn die zeitliche Komplexität die einzige Größe ist, die experimentell manipuliert wird, so wird jedoch zwangsläufig die Schwierigkeit der Aufgabe und somit höchstwahrscheinlich auch die Anzahl der produzierten Fehler variieren. Da bemerkte Fehler allerdings wiederum eine Aktivierung von bestimmten Arealen, insbesondere des ACC auslösen (Bernstein, P. S., Scheffers, M. K., & Coles, M. G., 1995; Carter, C. S. et al., 1998; Scheffers, M. K. & Coles, M. G., 2000; Bush, G., Luu, P., & Posner, M. I., 2000), was nicht Gegenstand des Interesses war, soll im vorliegenden Experiment darauf geachtet werden, dass zwei Bedingungen miteinander verglichen werden, die in Bezug auf gemachte Fehler vergleichbar sind. Daher wird die Komplexität nicht nur in der zeitlichen Domäne variiert, sondern als Vergleichsbedingung wird eine Bedingung gewählt, die eine erhöhte Komplexität in der räumlichen Domäne aufweist. Dies scheint insofern sinnvoll, als ohnehin jede motorische Aktion sowohl zeitlich als auch räumlich koordiniert werden muss, wobei jeweils die Schwierigkeit der beiden Bereiche isoliert variieren kann. Strukturen, die für die kombinierte räumliche und zeitliche Koordination von Bewegungssequenzen zuständig sind, wurden in verschiedenen Experimenten zum Sequenzlernen bereits untersucht (Seitz, R. J. & Roland, P. E., 1992; Jenkins, I. H., Brooks, D. J., Nixon, P. D., Frackowiak, R.

S., & Passingham, R. E., 1994; Passingham, R. E., 1996; Jueptner, M., Frith, C. D., Brooks, D. J., Frackowiak, R. S., & Passingham, R. E., 1997; Jueptner, M. et al., 1997b; Gordon, A. M., Lee, J. H., Flament, D., Ugurbil, K., & Ebner, T. J., 1998; Jancke, L., Himmelbach, M., Shah, N. J., & Zilles, K., 2000; Robertson, E. M., Tormos, J. M., Maeda, F., & Pascual-Leone, A., 2001), wenn auch diese Arbeiten nicht versucht haben, die Zeiten der Bewegungen als experimentelle Variable zu kontrollieren. Anzumerken ist, dass räumliche Anforderungen hier im Sinne von Auswahl der korrekten Muskelgruppen (egal wann) verstanden wird, während zeitliche Anforderung bedeutet, Muskelgruppen (egal welche) zum richtigen Zeitpunkt zu aktivieren. Diese Auffassung von räumlicher Anforderung ist nicht selbstverständlich. Bei vielen Bewegungsformen ist die Erfüllung einer räumlichen Aufgabe von der Aktivierung bzw. Hemmung der relevanten Muskeln zu einem korrekten Zeitpunkt abhängig (z.B. der Ablauf einer Aktivierung von Agonist und Antagonist bei einer schnellen Zielbewegung). Diese Tatsache macht die Problematik der Trennung von räumlicher und zeitlicher Dimension einer Bewegung klar. Der größte Anspruch kontinuierlicher räumlicher Trackingbewegungen liegt also möglicherweise in der zeitlich präzisen Abfolge von Muskelaktivität, wodurch ein räumliches Muster motorisch produziert wird. Nichtsdestotrotz sind bei den bisher am häufigsten untersuchten sequentiellen Tappingbewegungen diese Probleme von untergeordneter Bedeutung, und die entscheidende Frage ist, welche Muskelgruppe (bzw. welcher Finger) vor oder nach welcher anderen Muskelgruppe innerviert werden muss. Es handelt sich dabei um ein ordinales Problem der Auswahl und Anordnung von Bewegungen. Da unterschiedliche Bewegungen bei Tappingexperimenten meist gleichgesetzt wird mit dem Einsatz unterschiedlicher Finger und die Finger einer Hand räumlich nebeneinander angeordnet sind, wird das ordinale mit einem räumlichen Problem gleichgesetzt. Dies soll der Produktion bestimmter Intervalle gegenübergestellt werden.

Die Hypothese für das folgende Experiment ist, dass bestimmte Areale selektiv mit der Durchführung von Bewegungen aktiviert werden, die ein komplexeres zeitliches Muster verlangen, als Bewegungen, deren zeitliche Komplexität geringer ist, die dafür aber mehr Anspruch an die Produktion der ordinalen Eigenschaften der Bewegung stellen. Für Umsetzung zeitlicher Information in motorische Aktionen kommen nach den bisherigen Ergebnissen besonders SMA, Basalganglien oder post. Cerebellum in Frage.

5.1 Paradigma und statistische Auswertung

Um zeitliche Intervalle vorzugeben, bediente sich das dritte Experiment wieder visueller Stimuli in Form von dunkelgrauen Quadraten auf hellgrauem Hintergrund. Es wurden

Sequenzen dargeboten, die aus vier aufeinanderfolgenden Stimuluspräsentationen bestanden. Die SPT betrug jeweils 200ms. Die ISI wurden pseudorandomisiert durch eine gleichverteilte Zufallsvariable aus dem Intervall zwischen 300 und 2100 ms bestimmt. Für vier Präsentationen wurden also drei ISI festgelegt, von denen jedoch die Dauer des dritten durch die Vorgabe bestimmt war, dass eine Sequenz von vier Stimuli genau 4000ms dauern sollte. Um den Anspruch in Bezug auf die ordinale Anordnung der Finger variieren zu können, wurden vier Positionen definiert, an denen das Quadrat erscheinen konnte. Die vier Positionen lagen auf einer horizontalen Linie in gleichem Abstand nebeneinander, so dass sie sich auf ca. 10° Schwinkel verteilten, wobei ein einzelnes Quadrat etwa 2° Schwinkel einnahm. Die Abfolge der Positionen wurde zufällig gewählt, mit der Einschränkung dass der Stimulus nicht zweimal hintereinander an der gleichen Position auftreten sollte. Abbildung 17 stellt beispielhaft den Ablauf einer Stimulussequenz dar.

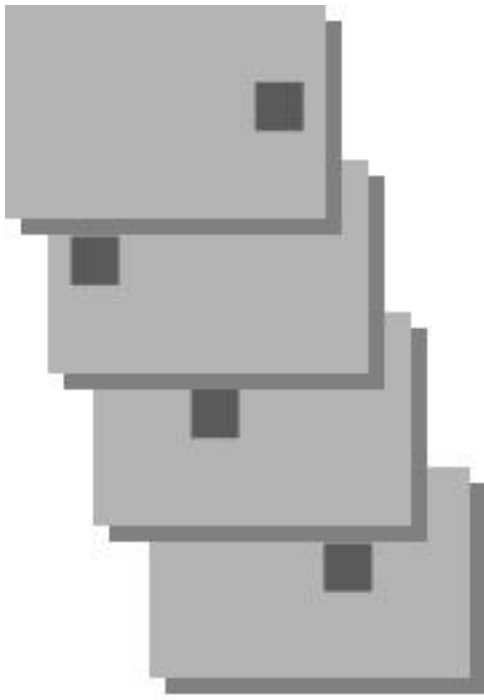


Abb. 17: Veranschaulichung der Stimulusdarbietung: Sequenzen von vier aufeinanderfolgenden Stimuli wurden präsentiert, wobei jeder Stimulus aus einem Quadrat bestand, welches an vier verschiedenen Orten auftauchen konnte.

Es resultierten Sequenzen, die sowohl Intervall-Information als auch ordinale Information bzgl. des Ortes beinhalteten. Die VPn hatten die Aufgabe, entweder die zeitliche Struktur der Sequenz wiederzugeben, indem eine Taste mit dem Zeigefinger mit ITIs gedrückt werden sollte, die den ISIs der Quadrate möglichst nahe kam; oder die VPn mussten die räumliche Struktur der Sequenz wiedergeben, indem sie mit vier Fingern der rechten Hand (ohne Daumen) die Reihenfolge der Positionen angab, in der die Quadrate aufgetaucht waren, ohne

die unterschiedlichen ISI zu berücksichtigen. Während der Präsentation der Stimulussequenzen wussten die VPn noch nicht, ob sie zur Wiedergabe der Positionen oder zur Wiedergabe der Intervalle gebeten werden würden. Erst einige Sekunden nach Darbietung der Sequenzen erschien ein Hinweisreiz, der der VP mitteilte, welche der beiden Aufgaben sie durchzuführen hatte. Der Hinweisreiz bestand entweder aus einem vertikal oder aus einem horizontal ausgerichteten Balken. Bei horizontaler Ausrichtung musste die VP die räumliche Struktur wiedergeben (reproRAUM), bei vertikaler Ausrichtung die zeitliche Struktur (reproZEIT).

Die Zeit zwischen Darbietung der Sequenz und Präsentation des Hinweisreizes variierte zwischen 2 und 10 s. Gründe dafür, diese variable Verzögerung einzuführen waren folgende: Um Strukturen zu identifizieren, die die zeitliche Präzision bei der Durchführung von Bewegungen gewährleisten, sollten Einflüsse von Perzeption und Arbeitsgedächtnis auf die gemessene neuronale Aktivierung möglichst ausgeschlossen werden. Würde ein konstantes Intervall zwischen Darbietung der Stimulussequenz und deren Reproduktion verstreichen, so müsste dieses Intervall mindestens 15 s betragen, damit in den Regionen, die für die Enkodierung der Stimuluseigenschaften zuständig sind, sich die hrf wieder auf ihre Ausgangsgröße erholen kann. Dies wiederum würde eine starke Arbeitsgedächtniskomponente mit sich bringen, die am Ende des Verzögerungsintervalls noch bestehen und das Signal bei der Messung der Reproduktion beeinflussen würde. Ein variables Intervall zwischen Darbietung und Reproduktion bewirkt, daß das Signal, welches durch die Verarbeitung des Stimulus ausgelöst wurde, zum Zeitpunkt der Reproduktion abhängig von der Latenz zwischen Stimulus und Antwort unterschiedlich stark ausgeprägt ist. Dies hat seinerseits zur Folge, dass die statistische Auswertung der Daten für die beiden angenommenen Prozesse der Enkodierung und der Reproduktion jeweils isoliert vorgenommen werden kann, indem eine hrf mit Beginn der Reproduktionsphase modelliert wird, wobei der Einfluss der Enkodierungsphase dadurch minimiert ist, dass er kein festen zeitlichen Zusammenhang mit der modellierten hrf aufweist, sondern sich auf 8 s verteilt. Dies ist sowohl der Fall, wenn eine hrf mit fester zeitlicher Relation auf die Stimulusdarbietung hin modelliert wird, als auch wenn sich die zeitliche Relation auf die Reproduktion bezieht. Dieses Verfahren ist von Toni et al. (1998) für event-related Designs beschrieben worden und wurde in der vorliegenden Arbeit zum ersten Mal für ein Design eingesetzt, welches Prozesse untersucht, die zeitlich über mehrere Sekunden ausgedehnt sind. Abbildung 18 soll die erwarteten hrfs in ihrer zeitlichen Relation zum experimentellen Design veranschaulichen

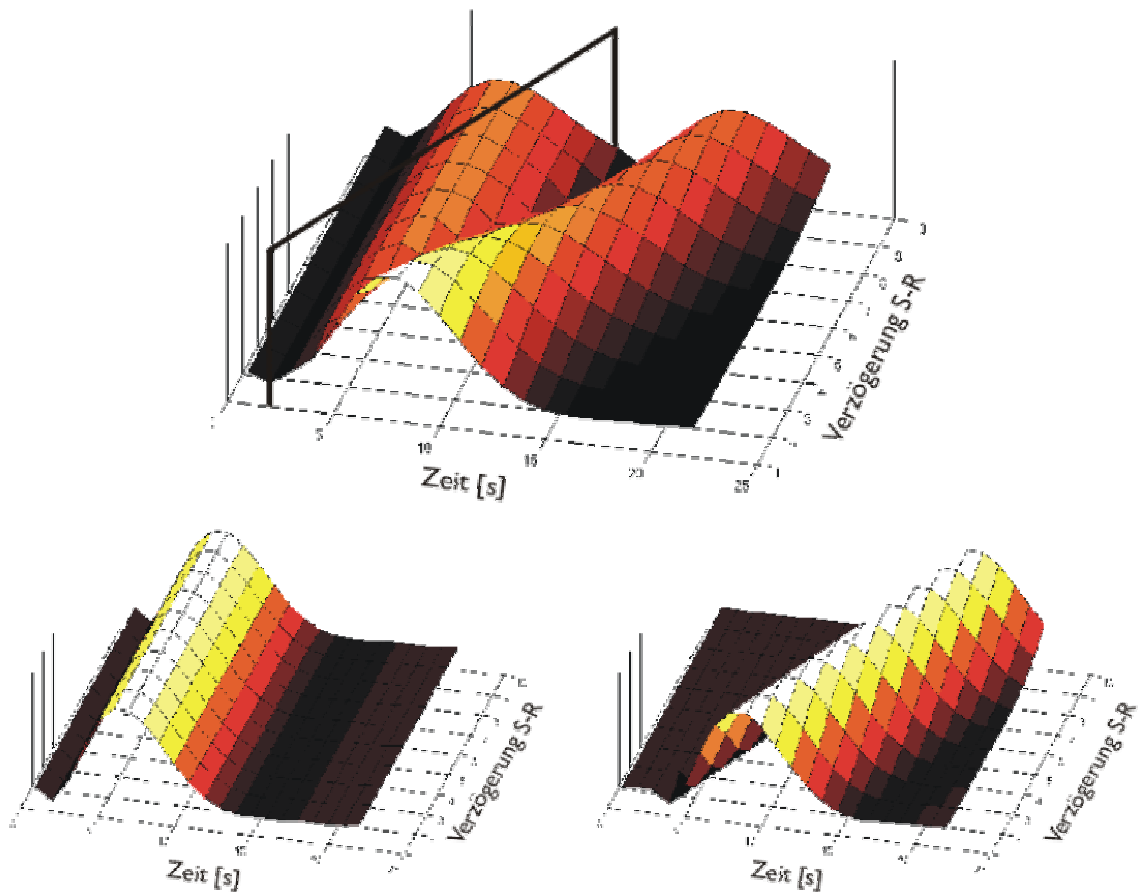


Abb. 18: Darstellung möglicher Verlaufsformen von haemodynamischen Antwortfunktionen. Abgetragen ist die erwartete Entwicklung des Signals (Z-Achse) über die Zeit (X-Achse) in Abhängigkeit der Verzögerung zwischen Darbietung der Stimulussequenz und Hinweisreiz (Y-Achse). Unten links: erwarteter Signalverlauf in einem Voxel, welches selektiv auf den Stimulus reagiert; unten rechts: erwarteter Signalverlauf in einem Voxel, welches selektiv auf die motorische Antwort reagiert; oben: erwarteter Signalverlauf in einem Voxel, welches gleichermaßen auf sensorische Verarbeitung wie auf motorische Aktivität reagiert.

Man sieht, dass dieses Design vor allem sensitiv ist für die Darstellung von Bereichen, die selektiv für sensorische oder motorische Prozesse eingesetzt werden, je nach dem, ob die modellierte Basisfunktion des ALM an den Zeiten der Stimulusdarbietung oder an den Zeiten der Reaktion ausgerichtet werden (Abbildung 18, unten). Wenig Sensitivität ist für Bereiche zu erwarten, die auf beide Prozesse reagieren (vgl. Abbildung 18, oben), da kein Zeitfenster festgelegt werden kann, für das immer die gleiche hrf unabhängig von der S-R Verzögerung erwartet werden kann.

Es wurden in jedem Durchgang 15 solcher Sequenzen gegeben, wobei jeweils abwechselnd in einem Durchgang zufällig sieben ausgewählt wurden, von denen die zeitliche Information reproduziert werden sollte (reproZEIT) und acht, deren räumliche Information wiedergegeben

werden sollte (reproRAUM). Im nächsten Durchgang wechselte das Verhältnis zu acht mal reproZEIT und siebenmal reproRAUM, so dass in allen vier Durchgängen insgesamt von beiden Aufgaben jeweils 30 bearbeitet wurden.

Das Hauptinteresse lag auf der Reproduktion der jeweiligen Aspekte der Sequenz. Wie bereits erwähnt, sollten insbesondere Unterschiede herausgearbeitet werden zwischen der Reproduktion einer zeitlich komplexen Sequenz, bei der es auf Intervall-Information ankam, und der Reproduktion einer räumlich komplexen Sequenz, bei der es auf ordinale Anordnung verschiedener Bewegungskomponenten ankam. Daher wurde beim Aufbau des Designs und Erstellen des ALM für die statistische Auswertung darauf geachtet, dass insbesondere die Reproduktionsphasen möglichst frei von störenden Einflüssen modelliert werden können. Im ALM wurde eine hrf angenommen, die mit Onset des Hinweisreizes begann, also zu der Zeit zu der die VPn mitgeteilt bekamen, wie sie die Bewegung durchzuführen hatten und mit der Bewegungsvorbereitung beginnen konnten. Die Dauer der hrf wurde entsprechend der gemessenen Zeit modelliert, die zur Durchführung der jeweiligen Sequenz von der VP tatsächlich benötigt wurde. Dabei wurden die reproZEIT und reproRAUM jeweils separat modelliert, so dass jeweils ein Parameter explizit für die unterschiedlichen Anforderungen geschätzt wurde. Dies ermöglicht den statistischen Vergleich der beiden Reproduktionsbedingungen durch Kontrastierung der beiden Parametergewichte.

Abweichend von den bisher beschriebenen Experimenten wurden nun die Kontraste der individuellen VPn durch eine Conjunction-Analyse Friston1999 verknüpft, um diejenigen Bereiche zu identifizieren, die konsistent in der Gruppe aktiviert waren.

5.2 *fMRT-Parameter*

Das Experiment wurde im Zentrum für Neurologische und Innovationstechnologie (ZENIT) in Magdeburg an einem 1.5T GE Scanner durchgeführt. Da die mit diesem Gerät aufgenommenen T1-gewichteten SPGR-Aufnahmen eine deutlich andere Verzerrung aufweisen als die T2*-gewichteten EPI-Aufnahmen, wurden bei diesem Experiment keine T1-gewichteten strukturellen Bilder als Grundlage für die Normalisierung der Daten aufgenommen. Die Aufnahme der EPI-Daten erfolgte mit einer schnellen ramp-sampling Sequenz, die die Aufnahme von 20 Schichten à 64x64 Bildpunkten mit einer Dicke von je 5 mm in 2000 ms ermöglichte. Um Flow-Effekte zu vermeiden, wurde ein Schichtabstand von 0,5 mm gesetzt und die Schichten interleaved in der gleichen Weise wie in den vorigen Experimenten beschrieben aufgenommen. Die Schichten wurden parallel zur AC-PC-Linie

platziert und das FOV betrug 20 cm. Damit wurde wie in den Experimenten zuvor wieder der ganze Kopf gescannt und die Auflösung eines Voxels betrug 3,125 x 3,125 x 5,5 mm.

5.3 Reizpräsentation und Aufnahme der Verhaltensdaten

Die Darbietung der Stimuli erfolgte wieder über ein Projektor-System mit Umlenkspiegel, über den die VP den Bildschirm sehen konnte. Sowohl die Reizdarbietung als auch Aufzeichnung der Tastendrucke wurde mit Hilfe des Experimentalprogramms MEL gesteuert. Für die Aufzeichnung der Tastendrucke wurden vier selbstgebaute optische Tasten eingesetzt, deren Lichtsignal außerhalb des durch einen Faraday-Käfig geschützten Scannerraumes in elektronische Signale umgewandelt wurde. Diese zeigten den momentanen Zustand jeder Taste kontinuierlich an. Der Handballen der VP ruhte auf einem Polster, welches auf einer festen Unterlage angebracht war. Die Tasten wurden auf der Unterlage direkt unter die Fingerkuppen der VP fixiert, während die Hand entspannt geöffnet war. Über den Handrücken wurde ein Klettband so gespannt, dass der Handballen nicht vom Polster abgehoben werden konnte und die Position der Finger nicht von den Tasten verrutschte. So fixiert, war die Hand insgesamt beweglich, jedoch wurden die Tasten unter den Fingern immer mit der Hand mitbewegt.

Zur Beurteilung der erbrachten Leistung wurden zwei Maße definiert. Als Maß für die Leistung in reproRAUM diente der Abgleich der Positionen, die verlangt waren, mit den Positionen, die gezeigt wurden. Angegeben werden Prozent korrekt gegebener Antworten. Für die Beurteilung der Leistung bei reproZEIT wurde die Korrelation der ISI mit den ITI bestimmt. Das heisst, es wird nur berücksichtigt, ob die Relation zwischen den aufeinanderfolgenden ISI korrekt auf die produzierten ITI abgebildet wird. Eine Veränderung der absoluten Geschwindigkeit, etwa ein globales Über- oder Unterschätzen der Zeit bei der Reproduktion wird nicht als Fehler gewertet. Dabei wurden die Antworten von jeder VP über die beiden Durchgänge getrennt für die beiden Aufgaben zusammengefasst und pro VP für reproRAUM und reproZEIT ein Korrelationskoeffizient nach Pearson berechnet. Für Sequenzen in denen die Anzahl der gegebenen Antworten nicht mit der verlangten Anzahl übereinstimmte, wurden alle Intervalle dieser betreffenden Sequenz gleich null angenommen und somit die Gesamtkorrelation um einen festen Betrag verringert. Damit sollte verhindert werden, dass die in späteren Sequenzen gezeigten ITI den falschen ISI zugeordnet wurden. Als Kriterium für erfolgreiche Bearbeitung der Timing Aufgabe wurde eine auf 5 %-Niveau signifikante Korrelation von $r > .3$ angenommen.

5.4 Beschreibung der VPn

An dem Experiment nahmen 6 männliche und 3 weibliche Versuchspersonen teil. Alle waren Rechtshänder entsprechend eines standardisierten Händigkeitsfragebogens (siehe Anhang und Peters, M. et al., 1998). Das Alter variierte von 19 bis 26 Jahre und betrug im Mittel 22,3 Jahre.

5.5 Ergebnisse

5.5.1 Verhaltensdaten

Drei VPn zeigten bei der reproZEIT Aufgabe eine Korrelation $r(\text{ISI}, \text{ITI}) < .3$ und wurden somit von der weiteren Auswertung ausgeschlossen, da es für die bearbeitete Fragestellung in erster Linie darauf ankam, dass die Aufgaben zufriedenstellend und mit möglichst vergleichbarer Leistungsgüte durchgeführt wurden.

Für die verbleibenden VPn lagen die Korrelationskoeffizienten $r(\text{ISI}, \text{ITI})$ bei reproZEIT zwischen .30 und .67 (Mittelwert: .48). Während reproRAUM korrelierten die ISI nicht mit den ITI ($r(\text{ISI}, \text{ITI}) = .08, p > .05$). Die Leistung in der räumlich-sequentiellen Aufgabe betrug durchschnittlich 79% richtige Antworten. Während reproZEIT wurde in 22.6% der Fälle die Taste gedrückt, die mit der Bildschirmposition korrespondierte. Eine Analyse der zufällig dargebotenen Positionen ergab, dass 21.9% der Quadrate an Position eins erschien, welche mit der Taste des Zeigefingers korrespondierte. Die etwas höhere Quote von Tastendrücken, die mit der Bildschirmposition übereinstimmten weist darauf hin, dass auch während reproZEIT einige wenige Reaktionen nicht mit dem Zeigefinger gegeben wurden, sondern mit dem Finger, der der Bildschirmposition entsprach.

Die VPn schätzten die Schwierigkeit von reproRAUM mit durchschnittlich 3.5 (± 0.5) und die Schwierigkeit von reproZEIT mit 5.9 (± 1.0) auf einer neunstufigen Ratingskala ein, deren Extremwerte 0 für "kein Anspruch" und 9 für "nicht zu bewältigen" betragen. Der Unterschied in der subjektiven Einschätzung der Schwierigkeit war mit $p < .05$ signifikant (t-Test für abhängige Stichproben).

5.5.2 Bildgebende Daten

Zunächst sollen kurz die Hirnareale dargestellt werden, die während der beiden Reproduktionsphasen stärker aktiviert sind als während der Baseline. Für reproRAUM sind dies sensomotorische Areale, ausgedehnte linksparietale Bereiche, SMA und Kleinhirnkerne sowie Vermis (siehe Tabelle 7).

Tab. 7: Cluster signifikant aktivierter Voxel beim Vergleich reproRAUM > baseline

($\alpha < 5\%$, korrigiert für multiple Vergleiche). "#Vox" = Anzahl der aktivierten Voxel innerhalb eines zusammenhängenden Clusters; "Hem" = Hemisphäre; "Max T" = Lokale Maxima der T-Wert-Verteilung.

Anatomische Lage der lokalen Maxima	#Vox	Hem	Max T	x,y,z [mm]
Gyrus Postcentralis, Lobulus parietalis inferior	542	links	10.17	-44 -36 56
Gyrus Präcentralis		links	5.50	-28 -16 64
Sulcus Centralis (lateral)		links	3.00	-60 -16 44
Lobulus parietalis superior		links	5.81	-32 -56 56
Gyrus temporalis inferior		links	4.21	-60 -28 12
Gyrus Präcentralis	46	rechts	4.96	44 -16 56
		rechts	3.85	36 -16 64
Gyrus frontalis superior (SMA)	195	links	8.96	0 -8 48
Vermis cerebelli	171	rechts	5.00	4 -64 -24
Kleinhirnkerne	n	rechts	3.85	16 -64 -32

Die Durchführung von reproZEIT aktivierte im Vergleich zur Baseline ebenfalls sensomotorische Areale, SMA, Kleinhirnkerne und Vermis, auch verschiedene linksparietale Cluster, wenn auch nicht im gleichen Ausmaß wie der zuvor genannte Kontrast, aber zusätzlich wurden ventrale präfrontale Bereiche aktiviert. Eine Übersicht über die aktivierten Areale gibt Tabelle 8. Eine graphische Darstellung ist in Abbildung 19 zu finden.

Tab. 8: Cluster signifikant aktivierter Voxel beim Vergleich reproZEIT > baseline

($\alpha < 5\%$, korrigiert für multiple Vergleiche). "#Vox" = Anzahl der aktivierten Voxel innerhalb eines zusammenhängenden Clusters; "Hem" = Hemisphäre; "Max T" = Lokale Maxima der T-Wert-Verteilung.

Anatomische Lage der lokalen Maxima	#Vox	Hem	Max T	x,y,z [mm]
Gyrus frontalis superior (SMA)	783	links	9.46	0 -4 60
Gyrus postcentralis Lobulus parietalis inferior (ant)		links	6.59	-40 -36 60
Lobulus parietalis superior (post)		links	5.17	-40 -56 52
Gyrus supramarginalis		links	4.63	-52 -44 24
Lobulus parietalis inferior		links	4.55	-36 -60 44
Gyrus frontalis inferior / medius	87	links	4.47	-48 44 12
Gyrus frontalis inferior	64	rechts	4.01	36 20 -4

Vermis cerebelli	172	rechts	4.18	0 -64 -24
Kleinhirnkerne		rechts	3.77	16 -60 -36
		rechts	3.65	28 -64 -44

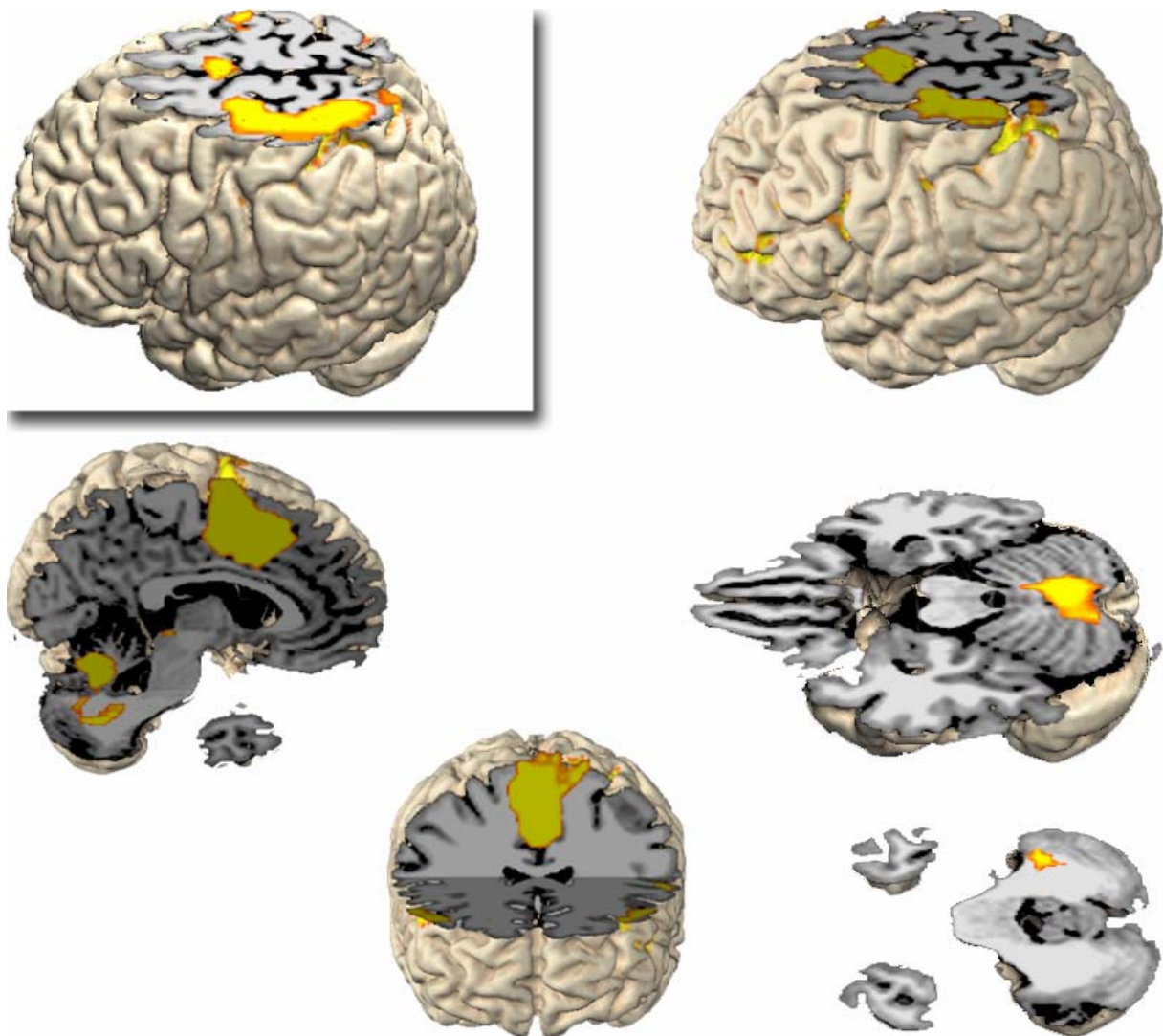


Abb. 19: Cluster erhöhter Aktivität beim Vergleich reproZEIT > Baseline. Es wurden alle Voxel eingefärbt, die mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha < 5\%$ während der Epochen mit der zeitlich anspruchsvollen Aufgabe ein höheres Aktivierungsniveau aufweisen als während der Baseline-Epochen. Der obere linke Teil der Abbildung zeigt zum Vergleich aktivierte Areale für den Kontrast reproRAUM > Baseline aus demselben Schnitt wie oben rechts dargestellt.

Auffällig ist insbesondere die Größe des Hauptclusters, welches sich von SMA über die primären motorischen Kortizes bis in weite Bereiche des Parietallappens (vgl. Tabelle 8) erstreckt. Um eine Vergleichbarkeit mit den Ergebnissen aus dem Kontrast "reproRAUM > reproZEIT" zu gewährleisten, sowie eine sinnvolle statistische Interpretation zu ermöglichen, wurde jeweils das gleiche α -Niveau von 5% gewählt. Ebenso ist zu sehen, dass der

Parietallappen beim Kontrast "RAUM > Baseline" über weitere Bereiche hinweg, insbesondere nach posterior hin aktiviert ist. Dagegen ist das Areal um die SMA für den Kontrast RAUM > Baseline kleiner. Allerdings zeigt der Kontrast ZEIT > Baseline im frontalen Bereich, wie auch der Tabelle zu entnehmen ist, weitere aktivierte Bereiche, die im anderen Kontrast nicht zu sehen sind. Die dargestellten Kleinhirnaktivitäten sind dem Kontrast ZEIT > Baseline entnommen, unterscheiden sich aber nicht wesentlich von denjenigen des Kontrastes RAUM > Baseline.

Interessanter für die untersuchte Fragestellung als die eben dargestellten Baselinekontraste ist jedoch der direkte Vergleich zwischen reproRAUM und reproZEIT. Es zeigt sich, dass während reproZEIT in erster Linie frontale Kortextareale stärker aktiviert sind, als während reproRAUM. Diese frontalen Areale liegen im Bereich der pre-SMA, aber auch im rechten gyrus frontalis inferior und im anterioren Inselgebiet. Zudem ist ein Bereich der Basalganglien während reproZEIT stärker aktiviert als während reproRAUM.

Tab. 9: Cluster signifikant aktivierter Voxel beim Vergleich reproZEIT > reproRAUM

($\alpha < 5\%$, korrigiert für multiple Vergleiche). "#Vox" = Anzahl der aktivierten Voxel innerhalb eines zusammenhängenden Clusters; "Hem" = Hemisphäre; "Max T" = Lokale Maxima der T-Wert-Verteilung.

Anatomische Lage der lokalen Maxima	#Vox	Hem	Max T	x,y,z [mm]
Gyrus frontalis superior (pre-SMA)	16	links	2.00	-12 4 64
		links	1.36	0 16 60
Gyrus frontalis superior / Sulcus Cinguli (CMAr)	9	links	1.72	0 28 40
gyrus/sulcus frontalis inferior	4	rechts	1.75	48 40 20
Gyri insulae (breves)	4	rechts	1.61	32 0 20
Basalganglien	3	links	1.39	-24 16 4

Um die für die Fragestellung des vorliegenden Experiments besonders relevanten Aktivierungsunterschiede besser zu veranschaulichen erfolgt in Abb. 20 wieder die Darstellung derjenigen Cluster, die mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha < 5\%$ während der Epochen mit hohem Anspruch an die zeitliche Koordination ein höheres Aktivierungsniveau aufweisen als während der Epochen in denen eine Aktivierung von Muskelgruppen zu einem beliebigen Zeitpunkt stattfinden konnte (niedriger Anspruch an die zeitliche Koordination).

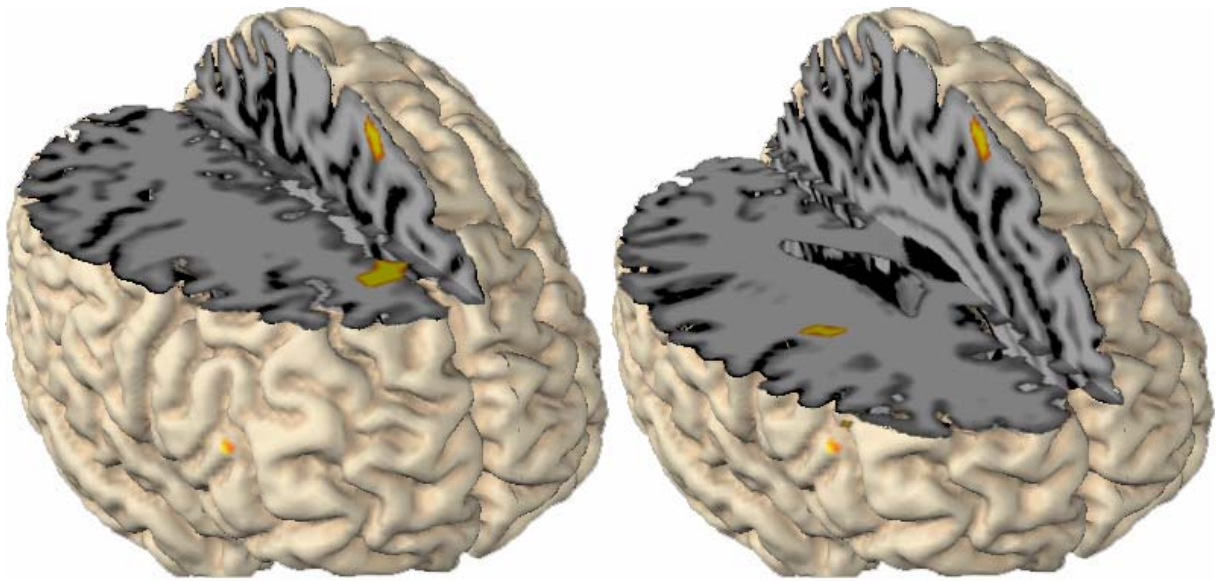


Abb. 20: Cluster erhöhter Aktivität beim Vergleich reproZEIT > reproRAUM. Es wurden alle Voxel eingefärbt, die mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha < 5\%$ während der Epochen mit der zeitlich anspruchsvollen Aufgabe ein höheres Aktivierungsniveau aufweisen als während der räumlich anspruchsvollen Aufgabe.

Es zeigen sich, anders als bei den Darstellungen der Baselinekontraste, deutlich kleinere und klarer abgegrenzte Cluster von signifikant erhöhter Aktivierung der zeitlichen im Vergleich zur räumlich anspruchsvollen Aufgabe.

Umgekehrt liegen die Bereiche, die während reproRAUM stärker aktiviert sind als während reproZEIT vorwiegend im somatosensorischen Kortex und in weiten Bereichen des Parietallappens. Aber auch bilateral im Gyrus temporalis superior, im medialen Teil des Gyrus frontalis superior und im Bereich der höheren visuellen Zentren sind die Aktivierungen während reproRAUM stärker als während reproZEIT. Da dieser Kontrast jedoch nicht direkt zur Beantwortung der Fragestellung herangezogen werden kann, werden die Ergebnisse lediglich der Vollständigkeit halber in tabellarischer Form präsentiert.

Tab. 10: Cluster signifikant aktivierter Voxel beim Vergleich reproZEIT > reproRAUM

($\alpha < 5\%$, korrigiert für multiple Vergleiche). "#Vox" = Anzahl der aktivierten Voxel innerhalb eines zusammenhängenden Clusters; "Hem" = Hemisphäre; "Max T" = Lokale Maxima der T-Wert-Verteilung.

Anatomische Lage der lokalen Maxima	#Vox	Hem	Max T	x,y,z [mm]
Gyrus präcentralis (M1)	56	rechts	3.66	44 -12 56
Gyrus postcentralis (S1)		rechts	2.03	40 -32 56

Gyrus präcentralis (M1)	173	links	2.76	-36 -16 64
Gyrus postcentralis (S1)		links	2.53	-48 -32 40
Gyrus postcentralis, Lobulus parietalis inferior		links	1.90	-40 -28 64
Lobulus parietalis superior		links	3.54	-36 -44 56
		links	3.38	-48 -40 56
		links	2.78	-48 -36 48
		links	2.39	-32 -56 60
Lobulus parietalis superior (caudaler Teil, BA7)	10	links	2.44	-20 -72 60
Lobulus parietalis superior (caudaler Teil, BA7)	41	rechts	2.91	24 -68 60
Sulcus intraparietalis		rechts	2.91	32 -64 56
Gyrus temporalis superior	14	rechts	1.82	56 -16 12
Gyrus temporalis superior	3	links	1.56	-56 -32 16
Gyrus frontalis superior (pars medialis)	7		1.75	0 -20 52
Gyrus occipitalis medius / Gyrus occipitalis superior	6	rechts	1.70	32 -88 24

5.6 Schlussfolgerungen

5.6.1 Schwierigkeit der Aufgaben

Die Verhaltensdaten zeigen, dass die VPn im Großen und Ganzen Ihre Aufgaben erfolgreich bearbeitet haben. Die Korrelation zwischen ISI und IRI war zwar nicht hoch, aber dafür hochsignifikant, wenn die VPn versucht hatten, die Zeitintervalle wiederzugeben. Versuchten sie dies nicht, so war auch die Korrelation tatsächlich nicht signifikant. Ebenso war auch die Anzahl korrekt gedrückter Tasten mit 79% deutlich über der Ratewahrscheinlichkeit, ohne dass die Aufgabe jedoch fehlerfrei gelöst werden konnte. Bei der Wiedergabe der Zeitintervalle wurde jedoch tatsächlich im Wesentlichen nur die mit dem Zeigefinger korrespondierende Taste gedrückt. Die Übereinstimmung mit der Bildschirmposition war etwas höher als man erwarten würde, wenn ausschließlich mit dem Zeigefinger getappt worden wäre, was bedeutet, dass einige Fehler bezüglich der Aufgabenauswahl gemacht wurden, zum Beispiel weil eventuell der Hinweisreiz falsch verstanden wurde. Jedenfalls ist

klar aus den Daten zu erkennen, dass die überwiegende Mehrheit der Reaktionen entsprechend der vorgesehenen Kriterien ausgeführt worden war und dass beim Bearbeiten von reproZEIT die räumlichen Kriterien außer Acht gelassen wurden und umgekehrt.

Ebenso zeigen die Verhaltensdaten und die Analyse der subjektiven Ratingurteile der Aufgabenschwierigkeit, dass die Aufgaben sehr anspruchsvoll für die VPn waren. Obwohl ein direkter Vergleich der Schwierigkeit der beiden Aufgaben prinzipiell problematisch ist, lässt sich eine eindeutige Aussage über die subjektive Einschätzung dieser Schwierigkeit anhand der Ratingurteile treffen, wonach die zeitliche Aufgabe schwieriger eingeschätzt wurde als die räumliche. Diese Tatsache muss bei der Interpretation der funktionellen Bildgebungsdaten berücksichtigt werden. Wie bereits bei der Diskussion des Experiments RUST angesprochen, wurde in letzter Zeit eine intensive Diskussion über Gehirnaktivitäten geführt, die mit Antwortunsicherheit und mit der Beobachtung oder mit der Korrektur selbstproduzierter Fehler zusammenhängen. Die Ergebnisse von RUST deuten ebenso wie andere Befunde darauf hin, dass die Verarbeitung von Fehlern bezüglich Antwortauswahl im Vergleich zu Fehlern in der zeitlichen Präzision der Antwort in unterschiedlichen neuronalen Systemen ablaufen.

Die Analyse der Bildgebungsdaten zeigt einen deutlichen Unterschied zwischen der Bearbeitung von reproZEIT und reproRAUM. Kurz gefasst kann man sagen, dass die Planung und Ausführung einer Bewegung mit einem hohen zeitlichen Anspruch frontale Motorareale und laterale präfrontale Areale stärker beansprucht als die Planung und Ausführung einer Bewegung mit einem hohen räumlichen Anspruch. Andererseits beanspruchen die letztgenannten Bewegungen einige parietale Areale stärker.

Das verwendete experimentelle Design unterscheidet nicht zwischen Planung und Durchführung der Bewegungssequenzen. Ob eine solche Unterscheidung bei der Betrachtung von solchen Sequenzen wie sie im Experiment RAUMZEIT eingesetzt wurden, überhaupt sinnvoll wäre, lässt sich grundsätzlich diskutieren. Zum einen ist es fraglich, ob vor Beginn des ersten Taps ein komplettes Programm für die Durchführung der Sequenz erstellt wurde, oder ob eine Segmentierung der Sequenz vorgenommen wird, wobei die später durchzuführenden Segmente geplant werden, während die ersten Segmente bereits durchgeführt werden. Eine Unterscheidung von Planung und Durchführung würde eine Aufgabe erfordern, bei der zunächst mit detaillierteren Analysen der Verhaltensdaten geklärt wurde, dass keine Segmentierung der Bewegung in mehrere Planungs- und Durchführungsphasen vorgenommen wird. Ein erster Schritt, wie er im Experiment RAUMZEIT vorgenommen wurde, betrachtet die Systeme, die bei dem gesamten Prozess der

Reproduktion aktiv sind, gemeinsam, um eine weitere Differenzierung in weiterführenden Experimenten vorzunehmen.

5.6.2 Oberflächen- und Tiefenstruktur

Parietale Gebiete

Eine andere Form der Differenzierung von Aktivitäten bei der Durchführung von Bewegungssequenzen ist die Unterscheidung in Oberflächenstruktur und Tiefenstruktur einer Bewegung. Diese Merkmale lassen sich mit dem verwendeten Design eindeutig festlegen. Oberflächenstruktur wird beispielsweise bestimmt durch die Anzahl der Muskelgruppen die für die Durchführung der Bewegung verwendet werden. Tiefenstruktur bezieht sich auf höhere kognitive Operationen wie die ordinale Anordnung unterschiedlicher Bewegungskomponenten oder das Festlegen einer festen zeitlichen Struktur. Harrington et al. (2000) haben gezeigt, dass unterschiedliche Komplexität in Oberflächen- und Tiefenstruktur einer Bewegung dissoziierbare Auswirkungen auf die Aktivierung von Hirnarealen hat. Ihre Studie zeigt, dass die Anzahl der eingesetzten Finger in einer sequentiellen Tappingaufgabe mit Aktivität im superioren Parietallappen (BA7, ipsilateral zu den eingesetzten Fingern), im anterioren Cerebellum (bilateral) und Vermis korrelierte.

Die vorliegenden Daten zeigen ebenfalls eine stärkere Aktivierung des superioren Parietallappens im gleichen Bereich, allerdings bilateral, wenn die komplexere Oberflächenstruktur mit der weniger komplexen verglichen wird. Möglicherweise lässt sich diese Diskrepanz in der Lateralisierung zumindest teilweise durch die Unterschiedlichkeit der Paradigmen zwischen Harrington's Studie und RAUMZEIT erklären. Bei RAUMZEIT musste die Bewegungsplanung entsprechend der Information stattfinden, die im Gedächtnis abgespeichert war, bei Harrington hingegen konnten die VPn die Stimulation während der Planungsphase betrachten, was eine stärkere visuelle Führung der Bewegung mit sich bringt. Die Verarbeitung eines visuellen Stimulus während der Planungsphase war bei RAUMZEIT nicht mehr möglich, was möglicherweise erklären könnte, warum nur noch die linke Hemisphäre aktiviert wurde, die auch direkt mit der motorischen Kontrolle beschäftigt ist. Würde nicht-lateralisiertes Antwortverhalten untersucht, so wie dies in Experimenten geschah, die Aufmerksamkeit auf räumliche Aspekte einer Bewegung untersuchten (Coull, J. T., Frackowiak, R. S., & Frith, C. D., 1998), so könnte man in der Tat in der Planungsphase stärker rechtslateralisierte Aktivität erwarten. Die größere Nähe des eingesetzten Paradigmas zur tatsächlichen Ausführung der Bewegung beeinflusst möglicherweise die Lateralisierung entsprechend der für die Motorik eingesetzten Hemisphäre. Eine solche Interpretation der

Lateralisierung geht von einem Modell aus, nach dem sich zunächst Aufmerksamkeit auf räumliche Aspekte einer Bewegung durch rechtsparietale Aktivität bemerkbar macht. Mit zunehmender Nähe zur eigentlichen Bewegungsdurchführung wird dann die zur Kontrolle der benutzten Extremitäten relevante Hemisphäre stärker involviert. Unabhängig von der Frage der Lateralisierung kann allerdings die Aktivität des rostralen Teils des LPs im Bereich BA7 auf die komplexere Oberflächenstruktur der Bewegung während reproRAUM zurückgeführt werden. Inwieweit diese größere Komplexität der Oberflächenstruktur mit räumlichen Anforderungen zusammenhängt, wäre eine Fragestellung für weiterführende Untersuchungen. Neben der Aktivität des rostralen LPs waren jedoch auch noch andere parietale Bereiche im Vergleich reproRAUM gegen reproZEIT stärker aktiviert. Zum einen dehnt sich die eben beschriebene Aktivierung deutlich weiter nach lateral aus, als dies in der Arbeit von Harrington et al. (2000) beschrieben wurde. Außerdem wird ein Aktivierungscluster im kaudalen Teil des LPs gefunden, und schließlich ist ein Aktivierungsmaximum auch im anterioren Teil des LPi zu finden, welches sich bis zum Gyrus postcentralis und dem Sulcus centralis erstreckt. Was den kaudalen Teil des LPs angeht, wurde von Harrington gezeigt, dass dieser Bereich in die Verarbeitung der Tiefenstruktur einer Tappingsequenz involviert ist. Genauer ausgedrückt, korreliert die Aktivität in diesem Bereich mit der Anzahl von Fingertransitionen. Solche Transitionen traten bei reproRAUM auf, aber nicht bei reproZEIT, was die Ergebnisse von Harrington et al. untermauert. Jedoch werden in jener Studie noch weitere Areale beschrieben, deren Aktivität sich einer parametrischen Analyse zufolge erhöht, wenn die Anzahl von Fingertransitionen in einer Tappingsequenz als Kovariate verwendet wird. Es handelt sich dabei um weitere inferior parietale Areale, um prämotorische Cortexbereiche und um Gebiete im Temporallappen. In der vorliegenden Studie gab es nicht genug Daten aus unterschiedlichen Abstufungen von Fingertransitionen, um eine parametrische Analyse durchzuführen, so dass wie beschrieben eine Kontrastierung mit reproZEIT durchgeführt wurde. Dass hierbei keine prämotorischen Areale aktiviert waren, deutet darauf hin, dass diese nicht ausschließlich in die Verarbeitung von Transitionen involviert sind, sondern in gleichem Maße auch in die zeitliche Organisation einer Sequenz. Ebenso ist es mit einem anderen prämotorischen Bereich, der SMA, die im Zusammenhang mit der Produktion von räumlichen Tappingsequenzen aus dem Gedächtnis beschrieben wurde. Das Experiment Raumzeit zeigt, dass diese in noch stärkerem Maße an der Produktion einer vorwiegend zeitlich organisierten Bewegung beteiligt ist. Das gleiche gilt für die Kleinhirnkerne und Vermis.

5.6.3 Mit der zeitlichen Organisation assoziierte Strukturen

Das Hauptaugenmerk in der vorliegenden Studie lag aber darauf, diejenigen Areale zu identifizieren, die dissoziierbar von der räumlichen Organisation einer Bewegung für deren zeitliche Organisation zuständig sind. Daher soll der Kontrast reproZEIT vs. reproRAUM im Folgenden intensiv diskutiert werden.

Areale der medialen Wand

Zunächst fällt auf, dass dieser Vergleich nur erhöhte Aktivität im Frontallappen aufzeigt. Das am stärksten aktivierte Cluster liegt im Bereich der pre-SMA. Dieses Areal wurde bereits in der Einleitung im Zusammenhang mit einem Experiment von Schubotz et al. (2001) beschrieben. In der Pre-SMA wurde eine erhöhte Aktivität festgestellt, wenn VPn Zeitintervalle wahrgenommen haben mit der Absicht, diese wiederzugeben. Die Produktion von intern getriggerten Fingerbewegungen zeigt oftmals erhöhte SMA-Aktivität (Larsson, J., Gulyas, B., & Roland, P. E., 1996; Rao, S. M. et al., 1997; Kawashima, R. et al., 2000; Jancke, L., Loose, R., Lutz, K., Specht, K., & Shah, N. J., 2000), wenn mit extern getriggertem Tapping verglichen wird. Dennoch scheint es zweifelhaft, ob die Aktivität dieser Struktur durch das interne Initiieren von Bewegungen vollständig erklärt wird. So haben beispielsweise Jäncke et al. (2000) gezeigt, dass ein Wechsel zwischen der Ausführung verschiedener Abfolgen von zuvor gelernten Bewegungssequenzen pre-SMA aktiviert, wenn die Sequenzen ein gewisses Maß an Komplexität aufweisen und zur Vorbereitung dieser Bewegungssequenzen keine Stimuli als Hinweise verwendet werden können. Prinzipiell war diese Situation auch im vorliegenden Experiment gegeben. Dennoch ist darüber hinaus der Befund des vorliegenden Experiments interessant, dass die SMA proper während beider Bedingungen etwa gleichermaßen involviert war, die Aktivität der pre-SMA jedoch deutlich stärker war, wenn die Sequenz mit Intervallinformation reproduziert werden musste.

Ausserdem zeigten Kawashima et al. (1999), dass pre-SMA nicht nur bei interner Bewegungsinitiation aktiviert war, sondern die Aktivität der pre-SMA auch erhöht war, wenn VPn in einer Geschwindigkeit tappen sollten, die von der präferierten Geschwindigkeit nach oben oder nach unten abwich.

Schließlich zeigte sich im Experiment RUST, dass auch bei extern getriggerten Bewegungen die Aktivität der pre-SMA stark ansteigt, wenn der Trigger unregelmäßig erscheint. Zusammengenommen lässt sich die Aktivität von pre-SMA möglicherweise am Besten so verstehen, dass die Aufgabe, einen Bewegungszeitpunkt für eine bestimmte Bewegung festzulegen, durch ihre Aktivität bearbeitet wird. Diese Aufgabe ist normalerweise

schwieriger, wenn kein externen Zeitgeber existiert, jedoch gibt es Ausnahmen von dieser Regel (Dassonville, P. et al., 1998; Kawashima, R. et al., 1999; siehe z.B. Lutz, K., Specht, K., Shah, N. J., & Jancke, L., 2000) die einen erhöhten Anspruch beim Vorhersagen des Bewegungszeitpunktes trotz externem Zeitgeber realisieren. Diese Interpretation der Aktivität von pre-SMA erhält durch die vorliegende Studie eine sehr starke Unterstützung, da die Initiation der Taps grundsätzlich aus dem Gedächtnis geschah, jedoch in der einen Bedingung hohe zeitliche Ansprüche und in der anderen Bedingung keine zeitlichen Ansprüche anlagen. In diesem Zusammenhang kann auch die Aktivität des Striatum gesehen werden. Zwischen Striatum und pre-SMA, aber auch zu anderen motorischen Arealen existieren enge anatomische Verbindungen (Nakano, K., Kayahara, T., Tsutsumi, T., & Ushiro, H., 2000). Da aber die räumliche Auflösung der eingesetzten Methode keine Aussage darüber erlaubt, welche Subdivision des Striatum aktiviert ist, können weiterführende Spekulationen über die Einbindung der Basalganglien nur auf bisher veröffentlichte Ergebnisse gründen. Hier sei an die Studien erinnert, die in der Einleitung besprochen wurden und die Beteiligung der Basalganglien an Timingprozessen vor allem anhand von Patientendaten aufzeigten (Ivry, R. & Keele, S., 1989; Pastor, M. A., Artieda, J., Jahanshahi, M., & Obeso, J. A., 1992; Artieda, J., Pastor, M. A., Lacruz, F., & Obeso, J. A., 1992; Lange, K. W., Tucha, O., Steup, A., Gsell, W., & Naumann, M., 1995; Hellstrom, A., Lang, H., Portin, R., & Rinne, J., 1997; Harrington, D. L. & Haaland, K. Y., 1998). Hierbei ist es jedoch wichtig, im Auge zu behalten, dass Störungen der Basalganglien nahezu unausweichlich auch mit Störungen des dopaminergen Systems im Frontalkortex einhergehen (Jenkins, I. H. et al., 1992; Rascol, O. et al., 1992), was letzten Endes zu einer Beeinflussung der oben beschriebenen kortikalen Areale führt. Daher ist weiterhin unklar, inwieweit eine Beteiligung des Striatum an der Produktion von Bewegungen mit präzisen zeitlichen Anforderungen dissoziiert von den kortikalen Clustern betrachtet werden kann. Interessant ist dennoch, dass Aktivität des Striatum während reproZEIT signifikant stärker ist als während reproRAUM. Die vielfältigen anatomischen Beziehungen zu den anderen Arealen, die ebenfalls während reproZEIT mehr Aktivität zeigen, legen eine eher unspezifische modulierende Wirkung des Striatum nahe. Es müssten allerdings Untersuchungen mit der Möglichkeit zu höherer räumlicher Auflösung oder Untersuchungen zur funktionellen Konnektivität angestellt werden, um gezielt Fragen zur Spezifität der Basalganglienaktivität zu untersuchen.

Ein weiterer abgegrenzter Bereich erhöhter Aktivität befindet sich anterior zu dem eben diskutierten Bereich der pre-SMA. Es liegt im anterioren Sulcus cinguli, an der Basis des Gyrus frontalis superior. Dieses Gebiet wird als ein Teil der rostralen "cingulate motor area"

(CMAr) betrachtet (Paus, T., Petrides, M., Evans, A. C., & Meyer, E., 1993). Allerdings gibt es nicht viele motorische Studien, die Aktivität in dem Bereich berichten (Picard, N. & Strick, P. L., 1997), ohne dabei einen Antwortkonflikt oder Fehlermonitoring zu beschreiben.

Im Zusammenhang mit Antwortunsicherheit und Fehlermonitoring wurde CMAr bereits diskutiert, allerdings ist anzumerken, dass der Schwerpunkt der Aktivierungen in den genannten Experimenten im Gyrus cinguli liegt, etwas inferior zu der Aktivierung im Experiment RAUMZEIT. Aus den Daten des Experiments RUST wurde geschlussfolgert, dass Unsicherheit bzgl. des Antwortzeitpunktes keine Aktivierung des CMAr mit sich bringt. Eine ebenso naheliegende Erklärung lässt sich aus der Aufgabe ableiten, dass die VPn bei reproZEIT nur einen Finger einsetzen. Man könnte sich nämlich vorstellen, dass motorische Vorbereitung schon vor der Präsentation des Hinweisreizes stattgefunden hat. Diese Vorbereitung müsste ein komplettes Programm erstellen, worin die räumlichen und die zeitlichen Aspekte der Aufgabe beinhaltet sind. Für reproZEIT muss dann die Auswahl unterschiedlicher Finger bei der Durchführung des Programms unterdrückt werden. Dies entspräche einem NoGo Task, was Auswahl von unterschiedlichen Bewegungen angeht, wenn auch diese Bewegungen sequentiell hintereinander ausgewählt werden müssten. Dennoch ist eine solche Interpretation der Daten in Einklang mit Studien, die auch die erfolgreiche Unterdrückung von bestimmten Antworten als Leistung darstellen, wobei einem Antwortkonflikt vergleichbare Strukturen aktiviert werden (Falkenstein, M., Hoormann, J., & Hohnsbein, J., 1997). Diese Annahme ließe sich in einer weiteren Studie überprüfen, in der zusätzlich eine Bedingung überprüft wird, die in der Reproduktion beider Informationen gleichzeitig besteht. Diese Bedingung sollte keine CMAr-Aktivität aufweisen, wenn diese tatsächlich mit der Unterdrückung des Einsatzes verschiedener Finger zusammenhängt.

Rolle des Kleinhirns

Die Aufgabe des Cerebellum ist schon im Experiment RUST intensiv diskutiert worden. An dieser Stelle seien noch einmal einige Bemerkungen zu dieser Struktur angebracht, weil die Tatsache überraschen mag, dass cerebelläre Aktivität in beiden Bedingungen des Experimentes RAUMZEIT gleich stark zu sein scheint. Zwei mögliche Erklärungen können hierzu herangezogen werden: A) Es liegen zwar verschiedene Funktionen den beiden Bedingungen reproRAUM und reproZEIT zugrunde, jedoch aktivieren beide ähnliche Kleinhirnstrukturen, so dass die Aktivierungsmuster im fMRT nicht zu unterscheiden sind. Die Aktivität des Cerebellums während reproRAUM könnte als Abgleich propriozeptiver Signale mit erwarteten Signalen (Efferenzkopien) verstanden werden, wie in der Diskussion

des Experiments RUST dargelegt. Dabei sind während reproRAUM komplexere Verarbeitungen zu erwarten, da die Signale von vier Fingern berücksichtigt werden müssen im Vergleich zu nur einem Finger bei reproZEIT, was für zusätzliche cerebelläre Aktivität sorgen müsste. Während reproZEIT werden lediglich sensorische Signale für einen Finger verrechnet, jedoch wird zusätzlich die Timing-Kapazität des Kleinhirns stärker beansprucht, die zufällig in den gleichen Bereichen Aktivierung hervorruft. Diese Erklärung erscheint nicht sehr plausibel und widerspricht dem gängigen Vorgehen bei der Kartierung funktioneller Hirnareale. B) Die Aktivität des Kleinhirns stellt die gleiche Funktionalität für beide Aufgaben zur Verfügung, egal ob das willkürlich gefordert wird oder nicht. Da es sich bei allen Sequenzen um unbekannte, nicht automatisierte Bewegungen handelt, könnte man sich vorstellen, dass die Kleinhirnaktivität während beider Aufgaben eine Extraktion von Mustern bewirkt, wie sie ebenfalls in der Diskussion des Experiments RUST schon besprochen wurde. Möglicherweise ist diese Extraktionsbemühung unabhängig von Einflüssen der Aufmerksamkeit. Die Rechenkapazität des Kleinhirns könnte demnach in beiden Aufgaben zur Automatisierung der Bewegung genutzt werden (Marr, D., 1969; Albus, J. S., 1971; Raymond, J. L., Lisberger, S. G., & Mauk, M. D., 1996), unabhängig davon, ob dies Bestandteil der expliziten Aufgabe ist oder nicht. In diesem Sinne könnte das Ergebnis der vorliegenden Studie als Hinweis gegen eine spezifische Rolle des Cerebellums beim willkürlichen, expliziten Timing von Bewegungen genommen werden. Anzunehmen ist entweder, dass es gleichermaßen für das Timing von Bewegungen eingesetzt wird, die zeitlich eigentlich anspruchslos sind, oder dass sowohl räumliche als auch zeitliche Aspekte der Bewegung im Cerebellum dissoziiert verarbeitet werden können, jedoch innerhalb neuronaler Systeme, die mit der eingesetzten Methode nicht zu trennen sind.

Präfrontaler Kortex

Schließlich existiert noch ein weiteres Gebiet, welches während reproZEIT stärker aktiv ist als während reproRAUM: der rechte inferiore Gyrus frontalis (GFi). Dies ist insofern interessant, als sich in den letzten Jahren Spekulationen über ein Arbeitsgedächtnis für zeitliche Inhalte in diesem Bereich aufkamen (Gruber, O., Kleinschmidt, A., Binkofski, F., Steinmetz, H., & von Cramon, D. Y., 2000). Obwohl mit dem Design des Experiments RAUMZEIT nicht explizit Arbeitsgedächtnis untersucht werden sollte, ist der Abruf einer Tappingsequenz immer mit Aktivität des Arbeitsgedächtnis verbunden. Der bewusste Versuch, Intervalle entsprechend zuvor wahrgenommener Signale zu produzieren, erfordert, dass man diese Intervalle explizit speichert und abruf. Der Abruf findet höchstwahrscheinlich

in der Zeit nach der Präsentation des Hinweisreizes statt, der den VPn mitteilt, welche Aufgabe sie durchzuführen haben. Insofern wird ein solcher Abruf neuronale Aktivität hervorrufen, die im vorliegenden Vergleich reproZEIT vs. reproRAUM dargestellt sein kann.

5.7 Zusammenfassung

Das beschriebene Experiment zeigt, dass der Anspruch, den die Produktion zeitlicher Intervalle (zeitliche Organisation) in einer Bewegungssequenz mit sich bringt, dissoziierbar ist von dem Anspruch, den die Auswahl unterschiedlicher Bewegungen (als räumliche Komponente) mit sich bringt. Die Entscheidung, wann eine bestimmte Bewegung durchzuführen ist, beansprucht ein Netzwerk aus frontalen Cortexarealen (pre-SMA, CMAR, lateraler GFi, Gyri breves) und das Striatum, während die Entscheidung über die Art der Bewegung erwartungsgemäß parietale Areale involviert. Das Kleinhirn ist interessanterweise an beiden Formen der Produktion von Tappingsequenzen gleichermaßen beteiligt, was darauf hindeutet, dass es möglicherweise unabhängig davon, ob die Aufmerksamkeit auf zeitliche Faktoren gerichtet ist, für eine Automatisierung der Bewegung und/oder für die Überprüfung der motorischen Konsequenzen eingesetzt wird.

6 Zusammenfassung der Promotionsarbeit

Diskrete motorische Aktionen erfordern oftmals, dass die Ausführung der Aktion zu einem ganz bestimmten Zeitpunkt stattfindet. Dabei kommt es zum einen darauf an, dass unterschiedliche diskrete Bewegungen, wie beispielsweise beim Maschineschreiben in die richtige Reihenfolge gebracht werden, also die ordinale Anordnung unterschiedlicher Bewegungen hergestellt wird. Manchmal ist es allerdings auch relevant, dass die zeitlichen Intervalle zwischen den Bewegungen einer bestimmten Vorgabe entsprechen, wie beispielsweise beim Morsen. Häufig werden auch beide Arten der Ordnung gleichzeitig benötigt, wie man sich am Beispiel des Klavierspielens vergegenwärtigen kann, wo ordinale Intervallinformation gemeinsam verarbeitet werden muss.

Bestrebungen, diejenigen neuronalen Strukturen ausfindig zu machen, die für die Bewältigung der eben genannten Aufgaben notwendig sind, greifen in letzter Zeit verstärkt auf den Einsatz bildgebender Verfahren zurück. Allerdings ist bei den hierbei durchgeführten Paradigmen zu beobachten, dass ein starker Schwerpunkt auf die Erforschung der ordinalen Anordnung verschiedener Bewegungen gelegt wird. Der genaue intervallskalierte zeitliche Ablauf von diskreten Bewegungen wurde bisher nur sehr vereinzelt in bildgebenden Studien untersucht.

In der vorliegenden Dissertation wird zunächst ein Überblick gegeben über Arbeiten, die sich mit der zeitlichen Organisation von Bewegungen beschäftigen und es wird versucht, die bisherigen Erkenntnisse über neuronale Systeme zusammenzufassen, die eine solche Organisation ermöglichen. Dann werden drei Experimente vorgestellt, die Erkenntnisse darüber liefern, welche Systeme in die Produktion von Bewegungen involviert sind, welche einer präzisen zeitlichen Vorgabe folgen.

Im ersten der dargelegten Experimente wird die Frage untersucht, ob die zeitliche Steuerung (das Timing) repetitiver Bewegungen unterschiedliche neuronale Strukturen beansprucht in Abhängigkeit davon, welche Extremität für die Bewegung eingesetzt wird. Die Hypothese wird entsprechend zu Verhaltensuntersuchungen und Läsionsstudien (Franz, E. A., Ivry, R. B., & Helmuth, L. L., 1996; Helmuth, L. L. & Ivry, R. B., 1996) aufgebaut, die nahe legen, dass unterschiedliche Timer existieren, die jeweils das Timing unterschiedlicher Extremitäten kontrollieren oder steuern. Diese Hypothese wurde mit Hilfe eines Paradigmas untersucht, welches den Transfer eines gelernten Timing-Musters in die untrainierte Hand unter Verwendung eines Paradigmas zu Fortführungstapping mehrmals wiederholt. Das Argument

ist, dass der Wechsel der Hand dann einen zusätzlichen Kontrollaufwand mit sich bringt, wenn für die andere Hand ein anderer Timer zuständig ist, da in diesem Fall das zeitliche Muster in neuen neuronalen Strukturen etabliert werden muss, während im Fall dass nur ein einzelner Timer existiert, dieser Timer mit der gleichen Aktivität kontinuierlich arbeiten sollte. Der zusätzliche Kontrollaufwand der durch die räumliche Komponente beim Einsatz beider Hände ebenfalls das Ergebnis dieses Experiments beeinflusst, wird anhand existierender Literatur diskutiert. Das Experiment zeigt, dass der Wechsel der Hände Aktivität des Kleinhirnes hervorruft, die wahrscheinlich auf die Implementation eines zeitlichen Musters in einer neuen Extremität zurückzuführen ist. Dabei ist die timingbezogene Aktivität, die mit Hilfe des Experiments aufgedeckt werden konnte, auf die Kleinhirnkerne ipsilateral zur eingesetzten Extremität und den Kleinhirnwurm beschränkt. Wesentliche Teile der Studie wurden bereits veröffentlicht (Lutz, K., Weidner, R., Shah, N. J., & Jancke, L., 2001).

Das zweite Experiment untersucht neuronale Aktivität, die mit der erfolgreichen Antizipation eines Bewegungszeitpunktes bzw. mit Schwierigkeiten bei diesem Antizipationsprozess einhergeht. Obwohl diesbezüglich noch viele Fragen offen bleiben, liefert die Studie Hinweise darauf, dass die neuronalen Systeme für die Überwachung von Fehlern bei der Bestimmung des Reaktionszeitpunktes sich wesentlich unterscheiden von den in letzter Zeit häufig diskutierten Systemen zur Überwachung von Fehlern bei der Reaktionsauswahl. Die Ergebnisse legen nahe, dass es sich bei diesen Strukturen um ein Cerebello-Thalamo-Kortikales System handeln könnte. Wesentliche Teile der Studie wurden bereits veröffentlicht (Lutz, K., Specht, K., Shah, N. J., & Jancke, L., 2000).

Das dritte Experiment beschäftigt sich mit der Frage, welche Bereiche des Gehirns in die Entscheidung einbezogen werden, wann eine Bewegung durchzuführen ist. Dabei wurde das Paradigma so angelegt, dass Fehlermonitoring minimiert und ein Abgleich mit externen Stimuli und somit deren Antizipation verhindert wurde. Ebenso wurde versucht, Aktivierungen, die mit Lernvorgängen in Verbindung stehen, nicht zu betrachten. Unter diesen Bedingungen zeigt sich, dass bei der Produktion von zeitlich anspruchsvollen Bewegungssequenzen deutlich stärker auf Areale im Frontallappen zurückgegriffen wird als bei der Produktion von Bewegungssequenzen, die weniger zeitliche dafür mehr räumliche Organisation erfordern. Insbesondere sind die pre-SMA, das rostrale CMA, der laterale Gyrus frontalis inferior, die Gyri breves, und außerdem das Striatum zu nennen. Über mögliche Differenzierungen der Beiträge dieser Areale wird in der Arbeit diskutiert.

Anhang I: Literaturliste

- Ackermann, H., Graber, S., Hertrich, I., & Daum, I. (1997). Categorical speech perception in cerebellar disorders. *Brain Lang*, *60*, 323-331.
- Albus, J. S. (1971). A theory of cerebellar function. *Mathematical Biosciences*, *20*, 25-61.
- Allan, L. G. & Gibbon, J. (1991). Human bisection at the geometric mean. *Learning and Motivation*, *22*, 39-58.
- Amunts, K., Jancke, L., Mohlberg, H., Steinmetz, H., & Zilles, K. (2000). Interhemispheric asymmetry of the human motor cortex related to handedness and gender. *Neuropsychologia*, *38*, 304-312.
- Amunts, K., Schlaug, G., Schleicher, A., Steinmetz, H., Dabringhaus, A., Roland, P. E., & Zilles, K. (1996). Asymmetry in the human motor cortex and handedness. *Neuroimage*, *4*, 216-222.
- Amunts, K., Schmidt-Passos, F., Schleicher, A., & Zilles, K. (1997). Postnatal development of interhemispheric asymmetry in the cytoarchitecture of human area 4. *Anat.Embryol.(Berl)*, *196*, 393-402.
- Artieda, J., Pastor, M. A., Lacruz, F., & Obeso, J. A. (1992). Temporal discrimination is abnormal in Parkinson's disease. *Brain*, *115 Pt 1*, 199-210.
- Aschersleben, G. & Prinz, W. (1995). Synchronizing actions with events: the role of sensory information. *Percept.Psychophys.*, *57*, 305-317.
- Ashburner, J., Andersson, J. L., & Friston, K. J. (2000). Image registration using a symmetric prior--in three dimensions. *Human Brain Mapping*, *9*, 212-225.
- Barch, D. M., Braver, T. S., Akbudak, E., Conturo, T., Ollinger, J., & Snyder, A. (2001). Anterior cingulate cortex and response conflict: effects of response modality and processing domain. *Cereb.Cortex*, *11*, 837-848.
- Bernstein, P. S., Scheffers, M. K., & Coles, M. G. (1995). "Where did I go wrong?" A psychophysiological analysis of error detection. *J.Exp.Psychol.Hum.Percept.Perform.*, *21*, 1312-1322.
- Berthier, N. E., Barto, A. G., & Moore, J. W. (1991). Linear systems analysis of the relationship between firing of deep cerebellar neurons and the classically conditioned nictating membrane response in rabbits. *Biological Cybernetics*, *65*, 99-105.
- Berthoz, A. (1997). Parietal and hippocampal contribution to topokinetic and topographic memory. *Philos.Trans.R.Soc.Lond B Biol.Sci.*, *352*, 1437-1448.
- Binkofski, F. & Block, R. A. (1996). Accelerated Time Experience after Left Frontal Cortex Lesion. *Neurocase*, *2*.

- Bloedel, J. R. & Bracha, V. (1998). Current concepts of climbing fiber function. *Anat.Rec.*, 253, 118-126.
- Blomfield, S. & Marr, D. (1970). How the cerebellum may be used. *Nature*, 227, 1224-1228.
- Braver, T. S., Barch, D. M., Gray, J. R., Molfese, D. L., & Snyder, A. (2001). Anterior cingulate cortex and response conflict: effects of frequency, inhibition and errors. *Cereb.Cortex*, 11, 825-836.
- Bruder, H., Fischer, H., Reinfelder, H. E., & Schmitt, F. (1992). Image reconstruction for echo planar imaging with nonequidistant k-space sampling. *Magn Reson.Med.*, 23, 311-323.
- Bush, G., Luu, P., & Posner, M. I. (2000). Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends Cogn Sci.*, 4, 215-222.
- Butler, E. G., Bourke, D. W., & Horne, M. K. (2000). The activity of primate ventrolateral thalamic neurones during motor adaptation. *Exp.Brain Res.*, 133, 514-531.
- Butler, E. G., Finkelstein, D. I., Harvey, M. C., Churchward, P. R., Forlano, L. M., & Horne, M. K. (1996). The relationship between monkey ventrolateral thalamic nucleus activity and kinematic parameters of wrist movement. *Brain Res.*, 736, 146-159.
- Butler, E. G., Harvey, M. C., Finkelstein, D. I., & Horne, M. K. (1998). Neuronal activity in the monkey ventrolateral thalamus following perturbations of voluntary wrist movements. *Exp.Brain Res.*, 118, 393-407.
- Carter, C. S., Braver, T. S., Barch, D. M., Botvinick, M. M., Noll, D., & Cohen, J. D. (1998). Anterior cingulate cortex, error detection, and the online monitoring of performance. *Science*, 280, 747-749.
- Carter, C. S., Macdonald, A. M., Botvinick, M., Ross, L. L., Stenger, V. A., Noll, D., & Cohen, J. D. (2000). Parsing executive processes: strategic vs. evaluative functions of the anterior cingulate cortex. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.*, 97, 1944-1948.
- Catalan, M. J., Honda, M., Weeks, R. A., Cohen, L. G., & Hallett, M. (1998). The functional neuroanatomy of simple and complex sequential finger movements: a PET study. *Brain*, 121, 253-264.
- Clark, G. A., McCormick, D. A., Lavond, D. G., & Thompson, R. F. (1984). Effects of lesions of cerebellar nuclei on conditioned behavioral and hippocampal neuronal responses. *Brain Res.*, 291, 125-136.
- Cohen, J. D., Botvinick, M., & Carter, C. S. (2000). Anterior cingulate and prefrontal cortex: who's in control? *Nat.Neurosci.*, 3, 421-423.
- Cohen, J. D. & Servan-Schreiber, D. (1992). Context, cortex, and dopamine: a connectionist approach to behavior and biology in schizophrenia. *Psychol.Rev.*, 99, 45-77.
- Cohen, R. A., Kaplan, R. F., Moser, D. J., Jenkins, M. A., & Wilkinson, H. (1999). Impairments of attention after cingulotomy. *Neurology*, 53, 819-824.

- Coull, J. T., Frackowiak, R. S., & Frith, C. D. (1998). Monitoring for target objects: activation of right frontal and parietal cortices with increasing time on task. *Neuropsychologia*, *36*, 1325-1334.
- Coull, J. T., Frith, C. D., & Nobre, A. C. (2000). Noradrenergic modulation of human attentional orienting and alerting. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *9D*.
- Dassonville, P., Lewis, S. M., Zhu, X. H., Ugurbil, K., Kim, S. G., & Ashe, J. (1998). Effects of movement predictability on cortical motor activation. *Neurosci.Res.*, *32*, 65-74.
- Daum, I., Schugens, M. M., Ackermann, H., Lutzenberger, W., Dichgans, J., & Birbaumer, N. (1993). Classical conditioning after cerebellar lesions in humans. *Behav.Neurosci.*, *107*, 748-756.
- Deiber, M. P., Honda, M., Ibanez, V., Sadato, N., & Hallett, M. (1999). Mesial motor areas in self-initiated versus externally triggered movements examined with fMRI: effect of movement type and rate. *J.Neurophysiol.*, *81*, 3065-3077.
- Deutsch, D. (1983). The Generation of 2 Isochronous Sequences in Parallel. *Perception & Psychophysics*, *34*, 331-337.
- Doyon, J., Owen, A. M., Petrides, M., Sziklas, V., & Evans, A. C. (1996). Functional anatomy of visuomotor skill learning in human subjects examined with positron emission tomography. *Eur.J.Neurosci.*, *8*, 637-648.
- Dunlap, K. (1910). Reactions on rhythmic stimuli, with attempt to synchronize. *Psychological Review*, *17*, 399-416.
- Ellermann, J. M., Siegal, J. D., Strupp, J. P., Ebner, T. J., & Ugurbil, K. (1998). Activation of visuomotor systems during visually guided movements: a functional MRI study. *J.Magn.Reson.*, *131*, 272-285.
- Elliott, R. & Dolan, R. J. (1998). Activation of different anterior cingulate foci in association with hypothesis testing and response selection. *Neuroimage.*, *8*, 17-29.
- Evans, A. C., Collins, D. L., Mills, S. R., Brown, E. D., Kelly, R. L., & Peters, T. M. (1993). 3D statistical neuroanatomical models from 305 MRI volumes. *Proc.IEEE-Nuclear Science Symposium and Medical Imaging*, *1993*, 1813-1817.
- Falkenstein, M., Hohnsbein, J., Hoormann, J., & Blanke, L. (1991). Effects of crossmodal divided attention on late ERP components. II. Error processing in choice reaction tasks. *Electroencephalogr.Clin.Neurophysiol.*, *78*, 447-455.
- Falkenstein, M., Hoormann, J., Christ, S., & Hohnsbein, J. (2000). ERP components on reaction errors and their functional significance: a tutorial. *Biol.Psychol.*, *51*, 87-107.
- Falkenstein, M., Hoormann, J., & Hohnsbein, J. (1997). [Event-related potential components related to errors]. *Z.Exp.Psychol.*, *44*, 117-138.
- Farzaneh, F., Riederer, S. J., & Pelc, N. J. (1990). Analysis of T2 limitations and off-resonance effects on spatial resolution and artifacts in echo-planar imaging. *Magn Reson.Med.*, *14*, 123-139.

- Fink, G. R., Marshall, J. C., Gurd, J., Weiss, P. H., Zafiris, O., Shah, N. J., & Zilles, K. (2001). Deriving numerosity and shape from identical visual displays. *Neuroimage*, *13*, 46-55.
- Fraisse, P. (1984). Perception and Estimation of Time. *Annual Review of Psychology*, *35*, 1-36.
- Franek, M., Mates, J., Radil, T., Beck, K., & Poppel, E. (1991). Sensorimotor synchronization: motor responses to regular auditory patterns. *Percept.Psychophys.*, *49*, 509-516.
- Franek, M., Mates, J., Radil, T., Beck, K., & Poppel, E. (1994). Sensorimotor synchronization: motor responses to pseudoregular auditory patterns. *Percept.Psychophys.*, *55*, 204-217.
- Franek, M., Radil, T., Indra, M., & Lansky, P. (1987). Following complex rhythmical acoustical patterns by tapping. *Int.J.Psychophysiol.*, *5*, 187-192.
- Franek, M., Mates, J., Radil, T., Beck, K., & Poeppel, E. (1994). Sensorimotor synchronization: Motor responses to pseudoregular auditory patterns Sensumotorische Synchronisation: Motorische Reaktionen auf pseudoregelmaessige auditive Muster. *Perception & Psychophysics*, *55*, -217.
- Franz, E. A., Ivry, R. B., & Helmuth, L. L. (1996). Reduced timing variability in patients with unilateral cerebellar lesions during bimanual movements. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *8*, 107-118.
- Friedman, W.-J. (1993). Memory for the time of past events. *Psychological-Bulletin*, *113*, 44-66.
- Friston, K. J., Ashburner, J., Poline, J. B., Frith, C. D., Heather, J. D., & Frackowiack, R. S. J. (1995a). Spatial realignment and normalization of images. *Human Brain Mapping*, *3*, 165-189.
- Friston, K. J., Holmes, A. P., Worsley, K. P., Poline, J.-B., Frith, C. D., & Frackowiack, R. S. J. (1995b). Statistical parametric maps in functional imaging: a general linear approach. *Human Brain Mapping*, *2*, 189-210.
- Gehring, W. J. & Knight, R. T. (2000). Prefrontal-cingulate interactions in action monitoring. *Nat.Neurosci.*, *3*, 516-520.
- Gordon, A. M., Lee, J. H., Flament, D., Ugurbil, K., & Ebner, T. J. (1998). Functional magnetic resonance imaging of motor, sensory, and posterior parietal cortical areas during performance of sequential typing movements. *Exp.Brain Res.*, *121*, 153-166.
- Grafton, S. T. (1994). Cortical control of movement [editorial] [see comments]. *Ann.Neurol.*, *36*, 3-4.
- Grafton, S. T., Hazeltine, E., & Ivry, R. (1995). Functional Mapping of Sequence Learning in Normal Humans. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *7*, 497-510.
- Griffin, I. C., Miniussi, C., & Nobre, A. C. (2001). Orienting attention in time. *Frontiers in Bioscience*, *6*, D660-D671.

- Grill, S. E., Hallett, M., Marcus, C., & McShane, L. (1994). Disturbances of kinaesthesia in patients with cerebellar disorders. *Brain*, *117* (Pt 6), 1433-1447.
- Grosbras, M. H., Leonards, U., Lobel, E., Poline, J. B., LeBihan, D., & Berthoz, A. (2001). Human cortical networks for new and familiar sequences of saccades. *Cereb.Cortex*, *11*, 936-945.
- Gruber, O., Kleinschmidt, A., Binkofski, F., Steinmetz, H., & von Cramon, D. Y. (2000). Cerebral correlates of working memory for temporal information. *Neuroreport*, *11*, 1689-1693.
- Guiard, Y. (1987). Asymmetric division of labor in human skilled bimanual action: The kinematic chain as a model. *Journal-of-Motor-Behavior*, *19*, 486-517.
- Halsband, U., Ito, N., Tanji, J., & Freund, H. J. (1993). The role of premotor cortex and the supplementary motor area in the temporal control of movement in man. *Brain*, *116*, 243-266.
- Harrington, D. L. & Haaland, K. Y. (1998). Sequencing and Timing Operations of the Basal Ganglia. In D.A.Rosenbaum & C. E. Collyer (Eds.), *Timing of Behavior* (pp. 35-61). Cambridge, MA: Massachusetts Institute of Technology.
- Harrington, D. L., Rao, S. M., Haaland, K. Y., Bobholz, J. A., Mayer, A. R., Binderx, J. R., & Cox, R. W. (2000). Specialized neural systems underlying representations of sequential movements. *J.Cogn Neurosci.*, *12*, 56-77.
- Hary, D. & Moore, G. P. (1985). Temporal tracking and synchronization strategies. *Human Neurobiology*, *4*, 73-77.
- Hazeltine, E., Grafton, S. T., & Ivry, R. (1997). Attention and stimulus characteristics determine the locus of motor-sequence encoding. A PET study. *Brain*, *120*, 123-140.
- Hellstrom, A., Lang, H., Portin, R., & Rinne, J. (1997). Tone duration discrimination in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, *35*, 737-740.
- Helmuth, L. L. & Ivry, R. B. (1996). When two hands are better than one: reduced timing variability during bimanual movements. *J.Exp.Psychol.Hum.Percept.Perform.*, *22*, 278-293.
- Heuer, H. (1994). Koordination. In H.Heuer & S. W. Keele (Eds.), *Psychomotorik* (pp. 147-222). Göttingen: Hogrefe.
- Honda, M., Deiber, M. P., Ibanez, V., Pascual-Leone, A., Zhuang, P., & Hallett, M. (1998). Dynamic cortical involvement in implicit and explicit motor sequence learning. A PET study. *Brain*, *121*, 2159-2173.
- Hopfinger, J. B., Buonocore, M. H., & Mangun, G. R. (2000). The neural mechanisms of top-down attentional control. *Nat.Neurosci.*, *3*, 284-291.
- Hore, J. & Vilis, T. (1984). A Cerebellar-dependent Efference Copy Mechanism for Generating Appropriate Muscel Responses to Limb Perturbations. In J.R.Bloedel (Ed.), *Cerebellar Functions* (Berlin: Springer.

- Hore, J., Wild, B., & Diener, H. C. (1991). Cerebellar Dysmetria at the Elbow, Wrist, and Fingers. *Journal of Neurophysiology*, *65*, 563-571.
- Hubel, D. H. (1988). *Eye, Brain, and Vision*. New York: Scientific American Library.
- Huettel, S. A., Mack, P. B., & McCarthy, G. (2002). Perceiving patterns in random series: dynamic processing of sequence in prefrontal cortex. *Nat. Neurosci.*, *5*, 485-490.
- Ivry, R. (1993). Cerebellar involvement in the explicit representation of temporal information. *Ann.N.Y.Acad.Sci*, *682*, 214-230.
- Ivry, R. (2000). Exploring the role of the cerebellum in sensory anticipation and timing: commentary on Tesche and Karhu. *Human Brain Mapping*, *9*, 115-118.
- Ivry, R. & Keele, S. (1989). Timing functions of the cerebellum. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *1*, 136-152.
- Ivry, R. B. (1996). The representation of temporal information in perception and motor control. *Curr.Opin.Neurobiol.*, *6*, 851-857.
- Ivry, R. B. & Diener, H. C. (1991). Impaired Velocity Perception in Patients with Lesions of the Cerebellum. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *3*, 355-366.
- Ivry, R. B. & Hazeltine, R. E. (1995). Perception and production of temporal intervals across a range of durations: evidence for a common timing mechanism. *J.Exp.Psychol.Hum.Percept.Perform.*, *21*, 3-18.
- Ivry, R. B., Keele, S. W., & Diener, H. C. (1988). Dissociation of the lateral and medial cerebellum in movement timing and movement execution. *Exp.Brain Res.*, *73*, 167-180.
- Ivry, R. B., Spencer, R. M., Zelaznik, H. N., & Diedrichsen, J. (2002). The cerebellum and event timing. *Ann.N.Y.Acad.Sci.*, *978*, 302-317.
- Jancke, L., Himmelbach, M., Shah, N. J., & Zilles, K. (2000). The Effect of Switching between Sequential and Repetitive Movements on Cortical Activation. *Neuroimage*, *12*, 528-537.
- Jancke, L., Loose, R., Lutz, K., Specht, K., & Shah, N. J. (2000). Cortical activations during paced finger-tapping applying visual and auditory pacing stimuli. *Brain Res.Cogn Brain Res.*, *10*, 51-66.
- Jancke, L., Shah, N. J., & Peters, M. (2000). Cortical activations in primary and secondary motor areas for complex bimanual movements in professional pianists. *Brain Res.Cogn Brain Res.*, *10*, 177-183.
- Jancke, L., Specht, K., Mirzazade, S., Loose, R., Himmelbach, M., Lutz, K., & Shah, N. J. (1998). A parametric analysis of the 'rate effect' in the sensorimotor cortex: a functional magnetic resonance imaging analysis in human subjects. *Neurosci.Lett.*, *252*, 37-40.
- Jancke, L., Specht, K., Mirzazade, S., & Peters, M. (1999). The effect of finger-movement speed of the dominant and the subdominant hand on cerebellar activation: A functional magnetic resonance imaging study [In Process Citation]. *Neuroimage*, *9*, 497-507.

- Jenkins, I. H., Brooks, D. J., Nixon, P. D., Frackowiak, R. S., & Passingham, R. E. (1994). Motor sequence learning: a study with positron emission tomography. *J Neurosci.*, *14*, 3775-3790.
- Jenkins, I. H., Fernandez, W., Playford, E. D., Lees, A. J., Frackowiack, R. S. J., Passingham, R., & Brooks, D. J. (1992). IMPaired activation of the supplementary motor area in Parkinson's is reversed when akinesia is treated with apomorphine. *Ann.Neurol.*, *32*, 749-757.
- Jordan, K., Heinze, H. J., Lutz, K., Kanowski, M., & Jancke, L. (2001). Cortical Activations during the Mental Rotation of Different Visual Objects. *Neuroimage*, *13*, 143-152.
- Jueptner, M., Frith, C. D., Brooks, D. J., Frackowiak, R. S., & Passingham, R. E. (1997). Anatomy of motor learning. II. Subcortical structures and learning by trial and error. *J Neurophysiol.*, *77*, 1325-1337.
- Jueptner, M., Ottinger, S., Fellows, S. J., Adamschewski, J., Flerich, L., Muller, S. P., Diener, H. C., Thilmann, A. F., & Weiller, C. (1997a). The relevance of sensory input for the cerebellar control of movements. *Neuroimage*, *5*, 41-48.
- Jueptner, M., Rijntjes, M., Weiller, C., Faiss, J. H., Timmann, D., Mueller, S. P., & Diener, H. C. (1995). Localization of a cerebellar timing process using PET [see comments]. *Neurology*, *45*, 1540-1545.
- Jueptner, M., Stephan, K. M., Frith, C. D., Brooks, D. J., Frackowiak, R. S., & Passingham, R. E. (1997b). Anatomy of motor learning. I. Frontal cortex and attention to action. *J Neurophysiol.*, *77*, 1313-1324.
- Kaas, J. H., Nelson, R. J., Sur, M., & Merzenich, M. M. (1981). Organization of Somatosensory Cortex in Primates. In F.O.Schmitt, F. G. Worden, G. Adelman, & S. G. Dennis (Eds.), *The Organization of the Cerebral Cortex: Proceedings of a Neurosciences Research Program Colloquium* (pp. 237-261). Cambridge, Mass.: MIT Press.
- Kagerer, F. A., Wittmann, M., Szegel, E., & Steinbuchel, N. (2002). Cortical involvement in temporal reproduction: evidence for differential roles of the hemispheres. *Neuropsychologia*, *40*, 357-366.
- Kawashima, R., Inoue, K., Sugiura, M., Okada, K., Ogawa, A., & Fukuda, H. (1999). A positron emission tomography study of self-paced finger movements at different frequencies. *Neuroscience*, *92*, 107-112.
- Kawashima, R., Okuda, J., Umetsu, A., Sugiura, M., Inoue, K., Suzuki, K., Tabuchi, M., Tsukiura, T., Narayan, S. L., Nagasaka, T., Yanagawa, I., Fujii, T., Takahashi, S., Fukuda, H., & Yamadori, A. (2000). Human cerebellum plays an important role in memory-timed finger movement: an fMRI study. *J.Neurophysiol.*, *83*, 1079-1087.
- Kawashima, R., Roland, P. E., & O'Sullivan, B. T. (1994). Activity in the human primary motor cortex related to ipsilateral hand movements. *Brain Res.*, *663*, 251-256.
- Kawashima, R., Roland, P. E., & O'Sullivan, B. T. (1995). Functional anatomy of reaching and visuomotor learning: a positron emission tomography study. *Cereb.Cortex*, *5*, 111-122.

- Keele, S. W. & Posner, M. I. (1968). Processing of visual feedback in rapid movements. *J.Exp.Psychol.*, 77, 155-158.
- Kiehl, K. A., Liddle, P. F., & Hopfinger, J. B. (2000). Error processing and the rostral anterior cingulate: an event-related fMRI study. *Psychophysiology*, 37, 216-223.
- Killeen, P. R. & Fetterman, J. G. (1988). A behavioral theory of timing. *Psychological Review*, 95, 274-295.
- Killeen, P. R. & Fetterman, J. G. (1993). The behavioral theory of timing: transition analyses. *J.Exp.Anal.Behav.*, 59, 411-422.
- Kjaer, T. W., Nowak, M., Kjaer, K. W., Lou, A. R., & Lou, H. C. (2001). Precuneus-prefrontal activity during awareness of visual verbal stimuli. *Conscious.Cogn*, 10, 356-365.
- Klapp, S. T. (1985). On marching to two different drummers: Perceptual aspects of the difficulties. *Journal-of-Experimental-Psychology:-Human-Perception-and-Performance*, 11, 814-827.
- Knauff, M., Mulack, T., Kassubek, J., Salih, H. R., & Greenlee, M. W. (2002). Spatial imagery in deductive reasoning: a functional MRI study. *Brain Res.Cogn Brain Res.*, 13, 203-212.
- Kolers, P. A. & Brewster, J. T. (1985). Rhythms and responses. *J.Exp.Psychol.Hum.Percept.Perform.*, 11, 150-167.
- Lamarre, Y., Spidalieri, G., & Chapman, C. E. (1983). A comparison of neuronal discharge recorded in sensori-motor cortex, parietal cortex and dentate nucleus of the monkey during arm movements triggered by light, sound or somesthetic stimuli. *Exp.Brain Res.Suppl.*, 7, 140-156.
- Lange, K. W., Tucha, O., Steup, A., Gsell, W., & Naumann, M. (1995). Subjective time estimation in Parkinson's disease. *J.Neural Transm.Suppl*, 46, 433-438.
- Larsson, J., Gulyas, B., & Roland, P. E. (1996). Cortical representation of self-paced finger movement. *Neuroreport*, 7, 463-468.
- Leuthold, H. & Sommer, W. (1999). ERP correlates of error processing in spatial S-R compatibility tasks. *Clin.Neurophysiol.*, 110, 342-357.
- Lutz, K., Specht, K., Shah, N. J., & Jancke, L. (2000). Tapping movements according to regular and irregular visual timing signals investigated with fMRI. *Neuroreport*, 11, 1301-1306.
- Lutz, K., Weidner, R., Shah, N. J., & Jancke, L. (2001). The transfer of a timing pattern to the untrained human hand investigated with functional magnetic resonance imaging. *Neurosci.Lett.*, 301, 45-48.
- Macar, F., Lejeune, H., Bonnet, M., Ferrara, A., Pouthas, V., Vidal, F., & Maquet, P. (2002). Activation of the supplementary motor area and of attentional networks during temporal processing. *Experimental Brain Research*, 142, 475-485.

- Maeder, P. P., Meuli, R. A., Adriani, M., Bellmann, A., Fornari, E., Thiran, J. P., Pittet, A., & Clarke, S. (2001). Distinct pathways involved in sound recognition and localization: a human fMRI study. *Neuroimage*, *14*, 802-816.
- Maguire, E. A. (1997). Hippocampal involvement in human topographical memory: evidence from functional imaging. *Philos.Trans.R.Soc.Lond B Biol.Sci.*, *352*, 1475-1480.
- Maricq, A. V. & Church, R. M. (1983). The differential effects of haloperidol and methamphetamine on time estimation in the rat. *Psychopharmacology (Berl)*, *79*, 10-15.
- Marr, D. (1969). A theory of cerebellar cortex. *Journal of Physiology*, *202*, 437-470.
- Mates, J., Mueller, U., Radil, T., & Poeppel, E. (1994). Temporal integration in sensorimotor synchronization Zeitliche Integration in der sensumotorischen Synchronisation. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *6*, 332-340.
- Mates, J. & Prinz, W. (1996). Timing and evaluation: A dissociation between isochrony and synchrony in tapping tasks Timing und Beurteilung: Eine Dissoziation zwischen Isochronizitaet und Synchronizitaet bei Tapping-Aufgaben. *Max-Planck-Institut fuer Psychologische Forschung, Muenchen, 22 Seiten Series: Paper, No.*
- Mates, J., Radil, T., & Poeppel, E. (1992). Cooperative tapping: Time control under different feedback conditions Kooperatives Tapping: Zeitkontrolle unter verschiedenen Rueckmeldungsbedingungen. *Perception & Psychophysics*, *52*, 691-704.
- Mayhew, J., Johnston, D., Martindale, J., Jones, M., Berwick, J., & Zheng, Y. (2001). Increased oxygen consumption following activation of brain: theoretical footnotes using spectroscopic data from barrel cortex. *Neuroimage.*, *13*, 975-987.
- McCormick, D. A. & Thompson, R. F. (1984). Neuronal responses of the rabbit cerebellum during acquisition and performance of a classically conditioned nictitating membrane-eyelid response. *J.Neurosci.*, *4*, 2811-2822.
- Meegan, D. V., Aslin, R. N., & Jacobs, R. A. (2000). Motor timing learned without motor training. *Nat.Neurosci.*, *3*, 860-862.
- Mesulam MM, Nobre AC, Kim YH, Parrish TB, & Gitelman DR (2001). Heterogeneity of cingulate contributions to spatial attention. *Neuroimage*, *13*, 1065-1072.
- Miall, R. C. (1989). The storage of time intervals using oscillating neurons. *Neuroreport*, *1*, 356-371.
- Miall, R. C. (1998). The cerebellum, predictive control and motor coordination. *Novartis.Found.Symp.*, *218*, 272-284.
- Miall, R. C., Weir, D. J., Wolpert, D. M., & Stein, J. F. (1993). Is the cerebellum a Smith Predictor? *J.Motor Behav.*, *25*, 203-216.
- Miniussi, C., Wilding, E. L., Coull, J. T., & Nobre, A. C. (1999). Orienting attention in time - Modulation of brain potentials. *Brain*, *122*, 1507-1518.
- Moore, J. W. & Choi, J. S. (1997). Conditioned response timing and integration in the cerebellum. *Learn.Mem.*, *4*, 116-129.

- Moore, J. W., Desmond, J. E., & Berthier, N. E. (1989). Adaptively timed conditioned responses and the cerebellum: A neural network approach. *Biological Cybernetics*, *62*, 17-28.
- Nakamura, T., Ghilardi, M. F., Mentis, M., Dhawan, V., Fukuda, M., Hacking, A., Moeller, J. R., Ghez, C., & Eidelberg, D. (2001). Functional networks in motor sequence learning: abnormal topographies in Parkinson's disease. *Human Brain Mapping*, *12*, 42-60.
- Nakano, K., Kayahara, T., Tsutsumi, T., & Ushiro, H. (2000). Neural circuits and functional organization of the striatum. *J.Neurol.*, *247 Suppl 5*, V1-15.
- Nawrot, M. & Rizzo, M. (1995). Motion Perception Deficits from Midline Cerebellar Lesions in Human. *Vision Research*, *35*, 723-731.
- Nieuwenhuis, S., Ridderinkhof, K. R., Blom, J., Band, G. P., & Kok, A. (2001). Error-related brain potentials are differentially related to awareness of response errors: evidence from an antisaccade task. *Psychophysiology*, *38*, 752-760.
- Nixon, P. D. & Passingham, R. E. (1999). The cerebellum and cognition: cerebellar lesions do not impair spatial working memory or visual associative learning in monkeys. *Eur.J.Neurosci.*, *11*, 4070-4080.
- Nobre, A. C. (2001a). Orienting attention to instants in time. *Neuropsychologia*, *39*, 1317-1328.
- Nobre, A. C. (2001b). The attentive homunculus: Now you see it, now you don't. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *25*, 477-496.
- Ogiso, T., Kobayashi, K., & Sugishita, M. (2000). The precuneus in motor imagery: a magnetoencephalographic study. *Neuroreport*, *11*, 1345-1349.
- Olson, C. R., Musil, S. Y., & Goldberg, M. E. (1993). Posterior cingulate cortex and visuospatial cognition: Properties of single neurons in the behaving monkey. In B.A. Vogt & M. Gabriel (Eds.), *Neurobiology of Cingulate Cortex and Limbic Thalamus: A Comprehensive Handbook* (pp. 366-380). Boston: Birkhäuser.
- Olson, I. R. & Chun, M. M. (2001). Temporal contextual cuing of visual attention. *Journal of Experimental Psychology-Learning Memory and Cognition*, *27*, 1299-1313.
- Onoe, H., Komori, M., Onoe, K., Takechi, H., Tsukada, H., & Watanabe, Y. (2001). Cortical networks recruited for time perception: a monkey positron emission tomography (PET) study. *Neuroimage.*, *13*, 37-45.
- Passingham, R. E. (1996). Attention to action. *Philos.Trans.R.Soc.Lond.B.Biol.Sci*, *351*, 1473-1479.
- Passingham, R. E., Toni, I., Schluter, N., & Rushworth, M. F. (1998). How do visual instructions influence the motor system? *Novartis.Found.Symp.*, *218*, 129-141.
- Pastor, M. A., Artieda, J., Jahanshahi, M., & Obeso, J. A. (1992). Time estimation and reproduction is abnormal in Parkinson's disease. *Brain*, *115 Pt 1*, 211-225.

- Paus, T., Petrides, M., Evans, A. C., & Meyer, E. (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*, 453-469.
- Penhune, V. B., Zattore, R. J., & Evans, A. C. (1998). Cerebellar contributions to motor timing: a PET study of auditory and visual rhythm reproduction. *J.Cogn.Neurosci.*, *10*, 752-765.
- Perrett, S. P., Ruiz, B. P., & Mauk, M. D. (1993). Cerebellar cortex lesions disrupt learning-dependent timing of conditioned eyelid responses. *J.Neurosci.*, *13*, 1708-1718.
- Peters, M. (1989). The relationship between variability of intertap intervals and interval duration. *Psychological Research*, *51*, 38-42.
- Peters, M., Jancke, L., Staiger, J. F., Schlaug, G., Huang, Y., & Steinmetz, H. (1998). Unsolved problems in comparing brain sizes in Homo sapiens. *Brain Cogn.*, *37*, 254-285.
- Picard, N. & Strick, P. L. (1997). Activation on the medial wall during remembered sequences of reaching movements in monkeys. *J.Neurophysiol.*, *77*, 2197-2201.
- Poppel, E. & Logothetis, N. (1986). Neuronal Oscillations in the Human-Brain - Discontinuous Initiations of Pursuit Eye-Movements Indicate A 30-Hz Temporal Framework for Visual Information-Processing. *Naturwissenschaften*, *73*, 267-268.
- Poppel, E. (1997). A hierarchical model of temporal perception. *Trends in Cognitive Sciences*, *1*, 56-61.
- Posner, M. I., Klein, R., Summers, J., & Buggie, S. (1973). Selection of Signals. *Memory & Cognition*, *1*, 2-12.
- Rademacher, J., Morosan, P., Schormann, T., Schleicher, A., Werner, C., Freund, H. J., & Zilles, K. (2001). Probabilistic mapping and volume measurement of human primary auditory cortex. *Neuroimage.*, *13*, 669-683.
- Rammsayer, T. & Classen, W. (1997). Impaired temporal discrimination in Parkinson's disease: temporal processing of brief durations as an indicator of degeneration of dopaminergic neurons in the basal ganglia. *Int.J.Neurosci.*, *91*, 45-55.
- Ramnani, N. & Passingham, R. E. (2001). Changes in the human brain during rhythm learning. *J.Cogn Neurosci.*, *13*, 952-966.
- Ramnani, N., Toni, I., Josephs, O., Ashburner, J., & Passingham, R. E. (2000). Learning- and expectation-related changes in the human brain during motor learning. *J.Neurophysiol.*, *84*, 3026-3035.
- Ramnani, N., Toni, I., Passingham, R. E., & Haggard, P. (2001). The cerebellum and parietal cortex play a specific role in coordination: a PET study. *Neuroimage*, *14*, 899-911.
- Rao, S. M., Harrington, D. L., Haaland, K. Y., Bobholz, J. A., Cox, R. W., & Binder, J. R. (1997). Distributed neural systems underlying the timing of movements. *J.Neurosci.*, *17*, 5528-5535.

- Rao, S. M., Mayer, A. R., & Harrington, D. L. (2001). The evolution of brain activation during temporal processing. *Nat.Neurosci.*, *4*, 317-323.
- Rascol, O., Sabatini, U., Chollet, F., Celsis, P., Montastruc, J.-L., Marc-Vergnes, J. P., & Rascol, A. (1992). Supplementary and primary sensorimotor area activity in parkinsons disease. Regional cerebral blood flow changes during finger movements and effects of apomorphine. *Archives of Neurology*, *49*, 144-148.
- Raymond, J. L., Lisberger, S. G., & Mauk, M. D. (1996). The cerebellum: a neuronal learning machine? *Science*, *272*, 1126-1131.
- Robertson, E. M., Tormos, J. M., Maeda, F., & Pascual-Leone, A. (2001). The role of the dorsolateral prefrontal cortex during sequence learning is specific for spatial information. *Cereb.Cortex*, *11*, 628-635.
- Rodriguez-Fornells, A., Kurzbuch, A. R., & Munte, T. F. (2002). Time course of error detection and correction in humans: neurophysiological evidence. *J.Neurosci.*, *22*, 9990-9996.
- Rubia, K., Overmeyer, S., Taylor, E., Brammer, M., Williams, S., Simmons, A., Andrew, C., & Bullmore, E. (1998). Prefrontal involvement in "temporal bridging" and timing movement [In Process Citation]. *Neuropsychologia.*, *36*, 1283-1293.
- Ruby, P. & Decety, J. (2001). Effect of subjective perspective taking during simulation of action: a PET investigation of agency. *Nat.Neurosci.*, *4*, 546-550.
- Rumelhart, D. E. & Norman, D. A. (1982). Simulating a skilled typist: A study of skilled cognitive-motor performance. *Cognitive Science*, *6*, 1-36.
- Sadato, N., Ibanez, V., Campbell, G., Deiber, M. P., Le Bihan, D., & Hallett, M. (1997). Frequency-dependent changes of regional cerebral blood flow during finger movements: functional MRI compared to PET. *J.Cereb.Blood Flow Metab.*, *17*, 670-679.
- Sakai, K., Hikosaka, O., Miyauchi, S., Takino, R., Sasaki, Y., & Putz, B. (1998). Transition of brain activation from frontal to parietal areas in visuomotor sequence learning. *J.Neurosci.*, *18*, 1827-1840.
- Sakai, K., Hikosaka, O., Miyauchi, S., Takino, R., Tamada, T., Iwata, N. K., & Nielsen, M. (1999). Neural representation of a rhythm depends on its interval ratio. *J.Neurosci.*, *19*, 10074-10081.
- Sakai, K., Hikosaka, O., Takino, R., Miyauchi, S., Nielsen, M., & Tamada, T. (2000). What and when: parallel and convergent processing in motor control. *J.Neurosci.*, *20*, 2691-2700.
- Samuel, M., Ceballos-Baumann, A. O., Boecker, H., & Brooks, D. J. (2001). Motor imagery in normal subjects and Parkinson's disease patients: an H215O PET study. *Neuroreport*, *12*, 821-828.
- Scheffers, M. K. & Coles, M. G. (2000). Performance monitoring in a confusing world: error-related brain activity, judgments of response accuracy, and types of errors. *J.Exp.Psychol.Hum.Percept.Perform.*, *26*, 141-151.

- Schlaug, G., Sanes, J. N., Thangaraj, V., Darby, D. G., Jancke, L., Edelman, R. R., & Warach, S. (1996). Cerebral activation covaries with movement rate. *Neuroreport.*, 7, 879-883.
- Schluter, N. D., Rushworth, M. F., Mills, K. R., & Passingham, R. E. (1999). Signal-, set-, and movement-related activity in the human premotor cortex. *Neuropsychologia*, 37, 233-243.
- Schmahmann, J. D. & Pandya, D. N. (1997). The cerebrocerebellar system. *Int.Rev.Neurobiol.*, 41:31-60, 31-60.
- Schmidt, R. A. (1980). On the theoretical status of time in motor program representations. In G.E.Stelmach & J. Requin (Eds.), *Tutorials in motor behavior* (pp. 145-166). Amsterdam: North-Holland Publishing Company.
- Schmidt, R. A. (1975). A schema theory of discrete motor skill learning. *Psychological-Review*.1975 Jul; Vol 82(4): 225-260, -260.
- Schubotz, R. I., Friederici, A. D., & von Cramon, D. Y. (2000). Time perception and motor timing: a common cortical and subcortical basis revealed by fMRI. *Neuroimage*, 11, 1-12.
- Schubotz, R. I. & von Cramon, D. Y. (2001). Functional organization of the lateral premotor cortex: fMRI reveals different regions activated by anticipation of object properties, location and speed. *Brain Res.Cogn Brain Res.*, 11, 97-112.
- Schurmann, M., Raij, T., Fujiki, N., & Hari, R. (2002). Mind's ear in a musician: where and when in the brain. *Neuroimage*, 16, 434-440.
- Schwartz, A. B., Ebner, T. J., & Bloedel, J. R. (1987). Responses of interposed and dentate neurons to perturbations of the locomotor cycle. *Exp.Brain Res.*, 67, 323-338.
- Schwender, D., Madler, C., Klasing, S., Peter, K., & Poppel, E. (1994). Anesthetic Control of 40-Hz Brain Activity and Implicit Memory. *Consciousness and Cognition*, 3, 129-147.
- Seitz, R. J. & Roland, P. E. (1992). Learning of sequential finger movements in man: A combined kinematic and positron emission tomography (PET) study. *Eur.J.Neurosci.*, 4, 154-165.
- Shadmehr, R. & Holcomb, H. H. (1997). Neural correlates of motor memory consolidation. *Science*, 277, 821-825.
- Shima, K., Aya, K., Mushiake, H., Inase, M., Aizawa, H., & Tanji, J. (1991). Two movement-related foci in the primate cingulate cortex observed in signal-triggered and self-paced forelimb movements. *J.Neurophysiol.*, 65, 188-202.
- Stehling, M. K., Turner, R., & Mansfield, P. (1991). Echo-planar imaging: magnetic resonance imaging in a fraction of a second. *Science*, 254, 43-50.
- STERNBER.S (1969). Memory-Scanning - Mental Processes Revealed by Reaction-Time Experiments. *American Scientist*, 57, 421-&.
- Stevens, L. T. (1886). On the time sense. *Mind*, 11, 393-404.

- Strick, P. L. (1983). The Influence of Motor Preparation on the Response of Cerebellar Neurons to Limb Displacements. *Journal of Neuroscience*, 3, 2007-2020.
- Szelag, E., Rymarczyk, K., & Poppel, E. (2001). Conscious control of movements: increase of temporal precision in voluntarily delayed actions. *Acta Neurobiol.Exp.(Warsz.)*, 61, 175-179.
- Talairach, J. & Tournoux, P. (1988). *Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain, 3-Dimensional Proportional System: An Approach to Cerebral Imaging*. New York: Thieme Medical Publishers.
- Taylor, S. F., Kornblum, S., Minoshima, S., Oliver, L. M., & Koeppe, R. A. (1994). Changes in medial cortical blood flow with a stimulus-response compatibility task. *Neuropsychologia*, 32, 249-255.
- Tesche, C. D. & Karhu, J. J. (2000). Anticipatory cerebellar responses during somatosensory omission in man. *Human Brain Mapping*, 9, 119-142.
- Thach, W. T. (1975). Timing of Activity in Cerebellar Dentate Nucleus and Cerebral Motor Cortex During Prompt Volitional Movement. *Brain Research*, 88, 233-241.
- Thach, W. T. (1978). Correlation of Neural Discharge with Pattern and Force of Muscular-Activity, Joint Position, and Direction of Intended Next Movement in Motor Cortex and Cerebellum. *Journal of Neurophysiology*, 41, 654-676.
- Thach, W. T., Goodkin, H. P., & Keating, J. G. (1992). The cerebellum and the adaptive coordination of movement. *Annu.Rev.Neurosci.*, 15, 403-442.
- Thut, G., Cook, N. D., Regard, M., Leenders, K. L., Halsband, U., & Landis, T. (1996). Intermanual transfer of proximal and distal motor engrams in humans. *Exp.Brain Res.*, 108, 321-327.
- Thut, G., Hauert, C. A., Blanke, O., Morand, S., Seeck, M., Gonzalez, S. L., Grave, d. P., Spinelli, L., Khateb, A., Landis, T., & Michel, C. M. (2000). Visually induced activity in human frontal motor areas during simple visuomotor performance. *Neuroreport*, 11, 2843-2848.
- Toga, A. W., Thompson, P. M., Mega, M. S., Narr, K. L., & Blanton, R. E. (2001). Probabilistic approaches for atlasing normal and disease-specific brain variability. *Anat.Embryol.(Berl)*, 204, 267-282.
- Toni, I., Krams, M., Turner, R., & Passingham, R. E. (1998). The time course of changes during motor sequence learning: a whole- brain fMRI study. *Neuroimage*, 8, 50-61.
- Toni, I., Schluter, N. D., Josephs, O., Friston, K., & Passingham, R. E. (1999). Signal-, set- and movement-related activity in the human brain: an event-related fMRI study [published erratum appears in *Cereb.Cortex* 1999 Mar;9(2):196]. *Cereb.Cortex*, 9, 35-49.
- Treisman, M. (1993). On the structure of the temporal sensory system. *Psychologica Belgica*, 33, 271-293.

- Treisman, M., Cook, N., Naish, P. L., & MacCrone, J. K. (1994). The internal clock: electroencephalographic evidence for oscillatory processes underlying time perception. *Q.J.Exp.Psychol.A*, *47*, 241-289.
- Treisman, M., Faulkner, A., Naish, P. L., & Brogan, D. (1990). The internal clock: evidence for a temporal oscillator underlying time perception with some estimates of its characteristic frequency. *Perception*, *19*, 705-743.
- Vidalaki, V. N., Ho, M. Y., Bradshaw, C. M., & Szabadi, E. (1999). Interval timing performance in temporal lobe epilepsy: differences between patients with left and right hemisphere foci. *Neuropsychologia*, *37*, 1061-1070.
- Viviani, P. & Cenzato, M. (1985). Segmentation and Coupling in Complex Movements. *Journal of Experimental Psychology-Human Perception and Performance*, *11*, 828-845.
- Viviani, P. & Terzuolo, V. (1980). Space-time invariance in learned motor skills. In G.E.Stelmach & J. Requin (Eds.), *Tutorials in motor behavior* (pp. 525-536). Amsterdam: North-Holland Publishing Company.
- von Holst, E. & Mittelstaedt, H. (1950). Das Reafferenzprinzip. Wechselwirkungen zwischen Zentralnervensystem und Peripherie. *Naturwissenschaften*, *37*, 464-476.
- von Steinbuechel, N., Wittmann, M., & Poeppel, E. (1996). Timing in perceptual and motor tasks after disturbances of the brain Timing bei Wahrnehmungs- und motorischen Aufgaben nach Hirnstörungen. In: *Pastor Maria A, Artieda Julio Time, internal clocks and movement, Elsevier, Amsterdam, Seiten 281-304 Series: Advances in psychology, Vol.*
- Vorberg, D. & Hambuch, R. (1984). Timing of two-handed rhythmic performance. *Ann.N.Y.Acad.Sci.*, *423:390-406*, 390-406.
- Vos, P. G. & Helsen, E. L. (1992). Tracking simple rhythms: on-beat versus off-beat performance. In F.Macar, V. Pouthas, & W. J. Friedman (Eds.), *Time, action and cognition* (Dordrecht: Kluwer.
- Wann, J., Nimmosmith, I., & Wing, A. M. (1988). Relation Between Velocity and Curvature in Movement - Equivalence and Divergence Between A Power Law and A Minimum- Jerk Model. *Journal of Experimental Psychology-Human Perception and Performance*, *14*, 622-637.
- Wing, A. M. & Kristofferson, A. B. (1973). The timing of interresponse intervals. *Perception and Psychophysics*, *13*, 455-460.
- Witney, A. G., Goodbody, S. J., & Wolpert, D. M. (1999). Predictive motor learning of temporal delays. *J.Neurophysiol.*, *82*, 2039-2048.
- Woodrow, H. (1932). The effect of rate of sequence upon the accuracy of synchronization. *Journal of Experimental Psychology*, *15*, 357-379.
- Worsley, K. J. & Friston, K. J. (1995). Analysis of fMRI time-series revisited-again. *Neuroimage*, *3*, 173-181.

- Yarowsky, P., Kadekaro, M., & Sokoloff, L. (1983). Frequency-dependent activation of glucose utilization in the superior cervical ganglion by electrical stimulation of cervical sympathetic trunk. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A*, 80, 4179-4183.
- Yeo, C. H., Hardiman, M. J., & Glickstein, M. (1984). Discrete lesions of the cerebellar cortex abolish the classically conditioned nictitating membrane response of the rabbit. *Behav.Brain Res.*, 13, 261-266.
- Yeo, C. H., Hardiman, M. J., & Glickstein, M. (1985). Classical conditioning of the nictitating membrane response of the rabbit. II. Lesions of the cerebellar cortex. *Exp.Brain Res.*, 60, 99-113.
- Yoo, S. S., Lee, C. U., & Choi, B. G. (2001). Human brain mapping of auditory imagery: event-related functional MRI study. *Neuroreport*, 12, 3045-3049.

Anhang II: Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

AC	= Anterior Commissure
ACC	= Anterior Cingulate Cortex
ALM	= Allgemeines Lineares Modell
ATP	= Adenosintriphosphat
BA	= Brodman Area
BOLD	= Blood Oxygen Level Dependent
CMA	= Cingulate Motor Area
CMAc	= caudal Cingulate Motor Area
CMAr	= rostral Cingulate Motor Area
CO ₂	= Kohlendioxyd
CR	= Conditioned Response
CS	= Conditioned Stimulus
CSF	= Cerebrospinal Fluid
db(SPL)	= Dezibel (Sound Pressure Level)
DLPFC	= Dorsolateral Prefrontal Cortex
EEG	= Elektroenzephalogramm
Ep	= Error Positivity
EPI	= Echo Planar Imaging
ERN	= Error Related Negativity
FLASH	= Fast Low Angle Shot
fMRT	= funktionelle Magnetresonanztomographie
FOV	= Field of View
FWHM	= Field Widht at Half Maximum
GMP	= Generalized Motor Program
H ₂ O	= Wasser
HBO	= Haemoglobin (oxygeniert)
HF	= Hochfrequent
hrf	= Haemodynamic response function
Hz	= Hertz
IPS	= Intraparietal Sulcus
ISI	= Inter Stimulus Interval
ITI	= Inter Tap Interval
K	= Kalium
LPi	= inferior Parietal Lobule
LPs	= superior Parietal Lobule
LRP	= Lateralized Readyness Potential
M1	= Primary Motor Area
MEG	= Magnetenzephalographie
MR	= Magnetresonanz
Na	= Natrium
N _e	= Error Negativity
PC	= Posterior Commissure
PCC	= Posterior Cingulate Cortex
PET	= Positron Emission Tomography
PFC	= Prefrontal Cortex
PM	= Premotor Cortex
pre-SMA	= pre-Supplementary Motor Area
S1	= Primary Somatosensory Area
SAQ	= Summe der Abweichungsquadrate
SMA	= Supplementary Motor Area
SOA	= Stimulus Onset Asynchrony
SPGR	= Spoiled Gradient Recalled
SPM	= Statistical Parametric Mapping
SPT	= Stimulus Presentaion Time
S-R	= Stimulus-Response
T	= Tesla
TA	= Acquisition Time

TE	= Echo Time
TR	= Repetition Time
UCS	= Unconditioned Stimulus
VET	= mapping associative values onto action based on expectancies about time
VLT	= ventrolateral thalamus
VP	= Versuchsperson
VPn	= Versuchspersonen

Anhang III: Quellcode des Experiments RUST

Experimentalprogramm: ERTS 3.05 (BeriSoft Cooperation, Frankfurt am Main)

```
RETRACE 1  
SCREEN 2400 1800
```

```
COLOR Gray   C   0   0   40  
COLOR Red    C  40 100   40  
COLOR White  C   0   0  100
```

```
SCREENCOLOR  White Gray
```

```
FONT HugeFont NRC7BIT 0 60 0 0 1  
FONT BigFont  NRC7BIT 0 30 0 0 1  
FONT MidFont  NRC7BIT 0 18 0 0 1
```

```
PICTURE Titel T  
Institut für Medizin, FZ-Juelich
```

```
PICTURE End T  
Ende des Experiments  
vielen Dank für Ihre Mitarbeit
```

```
PICTURE Instruct T
```

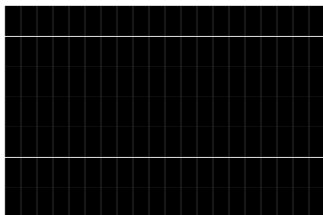
INSTRUKTION:

In diesem Experiment geht es darum, einem auf dem Bildschirm erscheinenden Signal folgend auf eine Taste zu druecken. Dabei soll der Tastendruck zeitlich so genau wie möglich erfolgen.

Das Signal besteht in einer kurzen Verfärbung des Bildschirms. Es erscheint zeitweise in einem bestimmten Rhythmus. Versuchen Sie dann bitte, den Rhythmus so genau wie möglich zu treffen. Für einige Zeit erscheint das Signal aber auch unregelmässig. Versuchen sie trotzdem, immer nur dann die Taste zu druecken, wenn das Signal erscheint.

(Der Versuchsleiter wird die Aufgabe starten...)

```
PICTURE Marker T
```



```
PICTURE Pause... N
```

```
PICTURE red    N
```

```

PICTURE white N

POSITION MidPos P
  0 0

POSITION TopPos P
  0 -650

POSITION HighPos P
  0 -500

POSITION UpPos P
  0 -350

KEY ResKey
  E5 ;nur den roten Taster aufzeichnen

KEY Abbr
  SHR

KEY YesNo
  SPACE ESC

; -----
; Trial for instruction
; -----
TRIAL Start
  SF MidFont ; Set 'MidFont'
  SP titel TopPos ; Load Titel
  &SF - ; Set Systemfont
  &SP Instruct MidPos ; concatenate text and show
  WK SHR ; Wait for VL-Taste
  ;SC Yellow
  ;SP Start MidPos 1 3000 ; Heische Aufmerksamkeit
  ;SC White
  CS 500 ; Clear screen and wait 500 ms

; -----
; Trial for end of session
; -----
TRIAL End
  SC red white
  SF MidFont ; Set MidFont
  SP End MidPos ; Show picture 'End' for 3000 ms
  WK -

TRIAL Pause
  SC red white
  SF MidFont
  SP Pause... MidPos
  WK SPACE

TRIAL Tap_bei
  SF -
  RK Abbr
  CS 50 ; 50ms Intervall, in dem die Abbruch-Taste
  FB SHR ; aufgezeichnet werden kann
  RK ResKey 0 3
  SP Marker MidPos 1 ? 0 White
  SP Marker MidPos 1 150 0 Red
  SP Marker MidPos 1 ? 0 White
  FB E5

```

```

TRIAL rhythmus
SF -
RK Abbr
CS 50 ; 50ms Intervall, in dem die Abbruch-Taste
FB SHR ; aufgezeichnet werden kann
RK ResKey 0 3
SP Marker MidPos 1 ? 0 White
SP Marker MidPos 1 150 0 Red
FB E5

; -----
; Block Design: Frequency of Positive / Negative Probe is balanced
; -----

BLOCK 1_5Hz__8Stufen 8
5:1 Tap_bei 50 417
10:1 Tap_bei 100 367
15:1 Tap_bei 150 317
20:1 Tap_bei 200 267
25:1 Tap_bei 250 217
30:1 Tap_bei 300 167
35:1 Tap_bei 350 117
40:1 Tap_bei 400 67

BLOCK 2_5Hz__8Stufen 8
0:1 Tap_bei 0 200
2:1 Tap_bei 25 175
5:1 Tap_bei 50 150
7:1 Tap_bei 75 125
10:1 Tap_bei 100 100
12:1 Tap_bei 125 75
15:1 Tap_bei 150 50
17:1 Tap_bei 175 25

BLOCK Rhythm15 1
1 rhythmus 517 ;Var-Argument + 150 = Tap-Zeit [ms]

BLOCK Rhythm25 1
1 rhythmus 250

; -----
; Session Design: (6) Set Size: {1, 3, 6}
;
; Note that 66 repetitions is the smallest common multiple of all blocks
;
; -----

SESSION rhythmische vs. unrythmische Triggerung
MAXERROR 1 0 100 0 1 0 1 ; Abbruch, sobald bei 100% des letzten Trials
; korrekt gedrueckt wurde (=> beim letzten)
RUNTRIAL start ; Display instruction

RUNBLOCK rhythm15 96 ; 96 Trl (fester Rhyth: 1,5Hz) ITI=6667ms =>
42,6s
RUNTRIAL Pause ; warten auf 4 trigger (8.5s)
RUNBLOCK 1_5Hz__8Stufen 96 ; 96 Stimul mit var. Pause: ITI=667ms =>
42,6s
RUNTRIAL Pause ; 5 Bilder (10 trigger) Pause (ca.20s)

RUNBLOCK rhythm15 96 ; 96 Stimul mit festem Rhythmus: 1,5Hz =>
42,6s

```



```

RUNTRIAL Pause                ; warten auf 4 trigger (8.5s)
RUNBLOCK 1_5Hz__8Stufen 96    ; 96 Stimul mit var. Pause: ITI=667ms =>
42,6s
RUNTRIAL Pause                ; 5 Bilder (10 trigger) Pause

RUNBLOCK rhythm15 96          ; 96 Stimul mit festem Rhythmus: 1,5Hz =>
42,6s
RUNTRIAL Pause                ; warten auf 4 trigger (8.5s)
RUNBLOCK 1_5Hz__8Stufen 96    ; 96 Stimul mit var. Pause: ITI=667ms =>
42,6s
RUNTRIAL Pause                ; 5 Bilder (10 trigger) Pause

RUNBLOCK rhythm15 96          ; 96 Stimul mit festem Rhythmus: 1,5Hz =>
42,6s
RUNTRIAL Pause                ; warten auf 4 trigger (8.5s)
RUNBLOCK 1_5Hz__8Stufen 96    ; 96 Stimul mit var. Pause: ITI=667ms =>
42,6s
RUNTRIAL Pause                ; 5 Bilder (10 trigger) Pause

RUNBLOCK rhythm15 96          ; 96 Stimul mit festem Rhythmus: 1,5Hz =>
42,6s
RUNTRIAL Pause                ; warten auf 4 trigger (8.5s)
RUNBLOCK 1_5Hz__8Stufen 96    ; 96 Stimul mit var. Pause: ITI=667ms =>
42,6s
RUNTRIAL Pause                ; 5 Bilder (10 trigger) Pause

LABEL endofexp
RUNTRIAL End                  ; Display end of experiment

;Im Trockenen: ersetze E3 (Trigger-Signal) => SHR,
;                               E5 (rote Taste)  => SHL

```

Anhang IV: Quellcode des Experiments RAUNZ

Experimentalprogramm: MEL 2.01 (Psychology Software Tools, Pittsburgh, PA, USA)

```
:255-60-1/ !=====Code Subroutine: "Ablauf"=====
!
!
!Variablendeklaration:
!=====
Constant      (GrafikModus='ve:32',
               WerteZuweisen=':255-60-100/',
               ZeitStim=':255-60-50/', RaumStim=':255-60-60' )
!die folgenden Byte-Values sind erstmal rein willkürlich angenommen und
!müssen überprüft und korrekt eingetragen werden
Constant      (Nil=128, Taste1=64, Taste2=32, Taste3=16, Taste4=8, Trigger=127)
!Constant      (TR=3200, ISI=26000, !(ISI=8,125*TR d.h. 8 Scans + 1/8 TR lag pro
!              nScan=133, SPT=150) ! Stimulus, SPT=StimulusPresentationTime
Constant      (TR=2000, ISI=22000,      !(ISI=11*TR; 11Scans per Stimulus, no lag
              nScan=245, nStimuli=22, SPT=150) !22Stimuli=8min+4s=242+3Scans

Constant      (Posx_li=50, Posx_limi=250, Posx_remi=450, Posx_re=650,
               Posx_mitte=350, Posy=250, StimSeite=100)
Array_of_Real (ZeitTastendrck1(100), ZeitTastendrck2(100),
               ZeitTastendrck3(100), ZeitTastendrck4(100))
Real          (RealDummy)
Array_of_Integer
              (ZCue(11), RCue(11) , Pause(66), Ort(66), Bedingung(22))
Integer       (i, PortValue, PortFlag, iScan, iZeitStim, iRaumStim,
               IntDummy, Lag,
               AnzTastendrck1, AnzTastendrck2, AnzTastendrck3, AnzTastendrck4)
!Array_of_string
!              (Taste(100,1))
!String       (dummy(1))

!Initialisierungen:
!=====
iZeitStim=0
iRaumStim=0
iScan=0
AnzTastendrck1=0
AnzTastendrck2=0
AnzTastendrck3=0
AnzTastendrck4=0
Srbox_init(1, '')
Taudit_init('timelog')
Graphics_on(GrafikModus)
Graphics_fore_color(8)
Graphics_rasterop_mode(3) !nochmal an gleiche Pos schreiben loescht!
Display_off
Read_PCX_file('instr1.pcx',0,0,0,0)
Read_PCX_file('instr2.pcx',-1,0,0,0)

Read_Int_File('Ablauf.int')
For i=1 to 66 do read_int(Pause[i])
For i=1 to 11 do read_int(ZCue[i])
For i=1 to 66 do read_int(Ort[i])
For i=1 to 11 do read_int(RCue[i])
For i=1 to 22 do read_int(Bedingung[i])

wait(1000) !ist aber eigentlich auch egal... nachher wird sowieso gewartet
execute

!Instruktionsbildschirme praesentieren
!=====
!copy_bmap(1) !Instruktion1 (muss geladen sein)
```

```

!evtl. kann man hier folgende Zeilen einfügen,
!damit die Praesentation vom VL genau gestartet werden kann
!key_in(dummy, '', 'W', 0, 0)
!wait(-1)
!execute

Wait_top
display_on
repeat
  PortValue=read_port(889)
until PortValue=Tastel
!display_off
wait_top
Graphics_page(-1)
execute
repeat
  PortValue=read_port(889)
until PortValue=Nil

!copy_bmap(2)
!wait_top
!display_on
repeat
  PortValue=read_port(889)
until PortValue=Tastel
display_off
graphics_page(0)
color_clear('+0-0')
execute

!ersten Stimulus vorbereiten und in den Grafikpeicher haemmern
!=====
if Bedingung[iZeitStim+iRaumStim+1]=1 then
  fill_rectangle(Ort[iRaumStim+1], PosY, StimSeite, StimSeite)
else
  fill_rectangle(PosX_mitte, PosY, StimSeite, StimSeite)
wait(500)
execute

!Auf dritten Scan warten
!=====
repeat
  repeat
    PortValue=read_port(889)
    until PortValue=Trigger !Trigger an
  repeat
    PortValue=read_port(889)
    until PortValue<>Trigger !Trigger aus
  iScan=iScan+1
until iScan=3

Taudit_on
Execute

repeat
  if Bedingung[iZeitStim+iRaumStim+1]=1 then
    perform(RaumStim)
  else
    perform(ZeitStim)
until iScan>=nScan

:255-60-50/ !Code subroutine zur Darbietung eines Stimulus u. Datenaufzeichnung
!Zeitliche Aufgabe
!=====

```

```

!Event Table A regelt die Stimulus-Praesentation (hier die Zeit-Muster)
!=====
event_table_A

!Lag=remainder(iZeitStim,8)*TR/8
!wait(Lag) ! die Stimulation verschiebt sich immer 1/8 TR, d.h.
!      ! jeder 8te Stimulus faellt genau auf einen Scan

!Praesentation der zeitl. Abfolge
!=====
For i=1 to 6 do begin
  wait_top
  display_on
  wait(SPT)
  display_off
  wait(Pause[iZeitStim*6+i])
end
display_on !letzter Stimulus (nach der 6. Pause)
wait(SPT)
display_off

iZeitStim=iZeitStim+1

!Praesentation des Reaktions-Cues:
!=====
wait(Zcue[iZeitStim])
circle(Posx_mitte,Posy+100, 50)
wait_top
display_on
wait(150)
display_off

!Naechsten Stimulus vorbereiten und in den Grafikspeicher reintun
!=====
!(nur wenn noch nicht alle Stimuli gelaufen sind)
if iZeitStim+iRaumStim<22 then begin
  if Bedingung[iZeitStim+iRaumStim]=1 then
    fill_rectangle(Ort[iRaumStim+1],PosY,StimSeite,StimSeite)
  else
    fill_rectangle(PosX_mitte,PosY,StimSeite,StimSeite)
  end
end

!wait(ISI-cue[iStimulis]-lag)
wait(-1) !der event table wird durch ende des Event table B abgebrochen...
!d.h. nach dem 8. oder 9. Scan!!!

!Event Table B regelt die Aufnahme der Trigger- und Tastendaten
!=====
event_table_B('B')

repeat
  PortFlag=read_port(889)
  repeat
    PortValue=read_port(889)
  until PortValue<>PortFlag
  case PortValue
    when nil do
      begin end
    when Trigger do
      iScan=iScan+1
    when Taste1 do begin
      AnzTastendrkl=AnzTastendrkl+1
      taudit_time(ZeitTastendrkl[AnzTastendrkl],AnzTastendrkl,'Taste1')
      end
    when Taste2 do begin
      AnzTastendrkl2=AnzTastendrkl2+1
      taudit_time(ZeitTastendrkl2[AnzTastendrkl2],AnzTastendrkl2,'Taste2')
  end
end

```

```

end
when Taste3 do begin
  AnzTastendrck3=AnzTastendrck3+1
  taudit_time(ZeitTastendrck3[AnzTastendrck3],AnzTastendrck3,'Taste3')
end
when Taste4 do begin
  AnzTastendrck4=AnzTastendrck4+1
  taudit_time(ZeitTastendrck4[AnzTastendrck4],AnzTastendrck4,'Taste4')
end
until remainder(iScan-3,11)=0

!if (iScan=67 or iScan=133) then begin
!!beim 8ten Stimulus (64sten Scan) werden 9 Scans benoetigt.
!!also wird noch ein trigger abgewartet
! PortValue=PortFlag
! repeat
!   PortValue=read_port(889)
!   until PortValue=Trigger
!end

execute
! mit diesem <execute> werden bie beiden Event tables abgearbeitet.
! nachdem table b abgearbeitet ist, geht's weiter

:255-60-60/ !Code subroutine zur Darbietung eines Stimulus u. Datenaufzeichnung
!Raeumliche Aufgabe
!=====

!Event Table A regelt die Stimulus-Praesentation (hier die Raum-Muster)
!=====
event_table_A

!Lag=remainder(iStimulus,8)*TR/8
!wait(Lag) ! die Stimulation verschiebt sich immer 1/8 TR, d.h.
!         ! jeder 8te Stimulus faellt genau auf einen Scan

!Praesentation der raeuml. Abfolge
!=====
For i=1 to 6 do begin
  wait_top
  display_on
  wait(SPT)
  display_off
  fill_rectangle(Ort[iRaumStim*6],PosY,StimSeite,StimSeite)
  fill_rectangle(Ort[iRaumStim*6+1],PosY,StimSeite,StimSeite)
  wait(550)
end
display_on !letzter Stimulus (nach der 6. Pause)
wait(SPT)
display_off

!Praesentation des Reaktions-Cues:
!=====
wait(Rcue[iRaumStim])
circle(Posx_mitte,Posy+100, 50)
wait_top
display_on
wait(150)
display_off

iRaumStim=iRaumStim+1

!Naechsten Stimulus vorbereiten und in den Grafikspeicher reintun
!=====
!(nur wenn noch nicht alle Stimuli gelaufen sind)
if iZeitStim+iRaumStim<nStimuli then begin
  if Bedingung[iZeitStim+iRaumStim]=1 then

```

```

    fill_rectangle(Ort[iRaumStim*6+1], PosY, StimSeite, StimSeite)
else
    fill_rectangle(PosX_mitte, PosY, StimSeite, StimSeite)
end

!wait(ISI-cue[iRaumStim]-lag)
wait(-1) !der event table wird durch ende des Event table B abgebrochen...
        !d.h. nach dem 8. oder 9. Scan!!!

!Event Table B regelt die Aufnahme der Trigger- und Tastendaten
!=====
event_table_B('B')

repeat
    PortFlag=read_port(889)
    repeat
        PortValue=read_port(889)
    until PortValue<>PortFlag
    case PortValue
        when nil do
            begin end
        when Trigger do
            iScan=iScan+1
        when Taste1 do begin
            AnzTastendrck1=AnzTastendrck1+1
            taudit_time(ZeitTastendrck1[AnzTastendrck1],AnzTastendrck1,'Taste1')
        end
        when Taste2 do begin
            AnzTastendrck2=AnzTastendrck2+1
            taudit_time(ZeitTastendrck2[AnzTastendrck2],AnzTastendrck2,'Taste2')
        end
        when Taste3 do begin
            AnzTastendrck3=AnzTastendrck3+1
            taudit_time(ZeitTastendrck3[AnzTastendrck3],AnzTastendrck3,'Taste3')
        end
        when Taste4 do begin
            AnzTastendrck4=AnzTastendrck4+1
            taudit_time(ZeitTastendrck4[AnzTastendrck4],AnzTastendrck4,'Taste4')
        end
    until remainder(iScan,8)=0

if (iScan=67 or iScan=133) then begin
!beim 8ten Stimulus (64sten Scan) werden 9 Scans benoetigt.
!also wird noch ein trigger abgewartet
    PortValue=PortFlag
    repeat
        PortValue=read_port(889)
    until PortValue=Trigger
end

execute
! mit diesem <execute> werden bie beiden Event tables abgearbeitet.
! nachdem table b abgearbeitet ist (8 scans + lextra beim 64.) geht's weiter

```

Lebenslauf

<p>Persönliche Information</p>	<p>Name: Kai Lutz Familienstand: ledig Staatsangehörigkeit: deutsch Geburtsdatum: 5. Mai 1971 Geburtsort: Mühlacker, Deutschland</p>	
<p>Ausbildung</p>	<p>1977 – 1981 • Grundschule Lienzingen 1981 – 1990 • Theodor-Heuss-Gymnasium 1991 – 1997 • Heinrich Heine Universität: <i>Studium Diplom Psychologie</i> 1994 – 1995 • University of Oklahoma, Health Sciences Center: <i>Integriertes Ausladstudium (DAAD)</i> <i>Biopsychology Program</i> • Baptist Medical Center: <i>Forschungspraktikum</i> 1998 – 2003 • Otto-von-Guericke-Universität <i>Promotion</i></p>	<p>Mühlacker, D Mühlacker, D Düsseldorf, D Oklahoma City, OK USA Magdeburg, D</p>
<p>Wehrdienst</p>	<p>1990 – 1991</p>	
<p>Wissenschaftl. Positionen</p>	<p>1997 • Institut für Kybernetische Psychologie und Biopsychologie: <i>Mitarbeit am DFG-Projekt "Sensumotorik des Sprechens und Stotterns" (Prof. Dr. K.Th. KALVERAM)</i> 1997 – 1998 • Institut für Medizin, FZ Jülich: <i>Mitarbeit am DFG-Projekt "Kortikale Kartierung visuell geführter Fingerbewegungen" (PD Dr. L. JÄNCKE)</i> 1998 – 2002 • Otto-von-Guericke Universität: Allgemeine Psychologie <i>Assistent (Prof. Dr. L. JÄNCKE)</i> 2002 – heute • Universität Zürich, Institut für Psychologie, Abteilung Neuropsychologie (Prof. Dr. L. JÄNCKE): <i>Leiter der Arbeitsgruppe Sensumotorik</i></p>	<p>Düsseldorf, D Jülich, D Magdeburg, D Zürich, CH</p>