Aus der Neurologischen Klinik

der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor: Professor Dr. med. H.-P. Hartung

Zentrale Mechanismen physiologischer Diskontinuitäten bei langsamen Fingerbewegungen

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Martin Dirks

2004

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:	Universitätsprofessor Dr. med. dent. Wolfgang H.-M. Raab Dekan
Referent:	Professor Dr. med. Alfons Schnitzler
Korreferent:	Priv. Doz. Dr. med. Michael Sabel

Wesentliche Teile dieser Arbeit wurden bereits veröffentlicht in:

J. Gross, L. Timmermann, J. Kujala, M. Dirks, F. Schmitz, R. Samelin, and A. Schnitzler (2002). „The neural basis of intermittent motor control in humans". Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 99(4):2299-302.

Meinen Eltern

Danksagungen

Ich danke meinem Doktorvater, Professor Dr. med. Alfons Schnitzler, für seine stets zwischenmenschlich unkomplizierte, immer hilfsbereite und motivierende Betreuung dieser Arbeit und darüber hinaus für die Möglichkeit, in einem hochinteressanten Feld der Hirnforschung neurowissenschaftlich tätig sein zu können.

Ich danke meinen Eltern, Ruth und Ronald Dirks, die mich von Kindestagen an immer gefördert und unterstützt haben, und mir durch ihre nicht nur finanzielle Unterstützung das Medizinstudium ermöglichten. Ich danke auch meinen Geschwistern und allen, die mich in den letzten Jahren freundschaftlich begleitet haben.

Ein großer Dank geht an Dr. Lars Timmermann und Dr. Joachim Gross für ihre jederzeit freundschaftliche und umfangreiche fachliche Unterstützung dieser Arbeit. Vielen Dank auch an Frank Schmitz, der mit seinem technischen Wissen gerade bei der Versuchsumsetzung viel zum Gelingen beigetragen hat. Sehr zu danken habe ich auch meinen lieben Kollegen Dr. Bettina Pollok, Marek Moll und Dr. Markus Butz sowie allen anderen, die mir mit nützlichen Ratschlägen, sei es zu der Versuchsdurchführung, der Auswertung oder dem Zusammenschreiben, eine große Unterstützung waren. Vielen Dank auch an Guido Orgs und Carolin Barth für ihre Hilfe bei der Literaturrecherche. Ebenso danken möchte ich Frau E. Rädisch für ihre großartige Unterstützung bei den MRT-Untersuchungen.

Sehr danken für wichtige Hinweise bei Überarbeitung und Korrektur möchte ich auch Johannes Dahmen, Dr. Miriam Sach, Dr. Nils Krämer und meinem Bruder Ulrich Dirks.

Nicht zuletzt geht ein ganz herzlicher Dank an alle, die sich als Probanden für diese Arbeit zur Verfügung stellten und sie somit erst ermöglichten.

Inhaltsverzeichnis

Kapitel

1 Einleitung 10

1.1 Diskontinuitäten bei langsamen Fingerbewegungen 11

1.2 8 - 12 Hz Oszillationen bei Muskelaktivität 13

1.3 Zentrale oszillatorische Aktivität und Muskelaktivität 15

1.4 Diskontinuierliche Motorkontrolle 17

1.5 Ziel der Studie 18

2 Methode 19

2.1 Versuchspersonen 19

2.2 Versuchsvorbereitung 20

2.2.1 EOG und Erdelektrode 20

2.2.2 Landmarken und Spulen 20

2.2.3 Platzierung des Probanden im Messraum 21

2.2.4 Anbringen der EMG-Elektroden 22

2.2.5 Anbringen des Bewegungsmesssystems 24

2.2.6 Kontrolle vor Messbeginn 24

2.3 Versuchsanordnung 25

2.4 Exkurs: Magnetenzephalographie (MEG) 27

2.5 Versuchsablauf 28

2.5.1 Kopfposition 29

2.5.2 Messungen 29

2.5.3 1. Messung: Bewegungskondition (LFB) 29
2.5.4 2. Messung: Ruhekondition 31
2.5.5 3. Messung: Haltekondition 31
2.5.6 Leerraum-Messung 32
2.6 Analyse 32
2.6.1 Artefaktbereinigung 32
2.6.2 Vorverarbeitung der Rohdaten 33
2.6.3 Power und Kohärenz 33
2.6.4 Phasengetriggerte Mittelungsrechnungen 34
2.6.5 MRT, Landmarken 35
2.6.6 DICS 35
2.6.7 Gruppenergebnisse der Kohärenz 37
2.6.8 Synchronisation und Directionality-Index 38
3 Ergebnisse 39
3.1 Die isometrische Haltekondition 39
3.2 Ergebnisse der Bewegungskondition 42
3.2.1 Periphere Aktivität 42
3.2.2 Zentrale Repräsentation 48
3.3 Abhängigkeit von der visuellen Information 57
4 Diskussion 59
4.1 Periphere Aktivität 59
4.2 Zentraler Ursprung 62
4.3 Zerebello-thalamo-kortikale Oszillationen 63

4.4 Exkurs: Das Zerebellum 64
4.4.1 Integration sensorischer Informationen 65
4.4.2 Zeitliche Organisation von Bewegung 67
4.5 Ursprung und funktionelle Bedeutung 68
4.5.1 Fundamentale Frequenz 68
4.5.2 Solitärer Schrittmacher? 69
4.5.3 Einbindung sensorischer Informationen bei LFB 70
4.5.4 Abhängigkeit von visueller Information 72
4.5.5 Zwei Kommandomuster 73
4.6 Fazit 75
5 Literaturangaben 77
6 Tabellarischer Lebenslauf 86
7 Zusammenfassung 88

Abbildungen und Tabellen

Abbildung 2.1: Versuchsanordnung 22
Abbildung 2.2: Elektroden und Bewegungsmesser am Unterarm 23
Abbildung 2.3 : Schaltskizze des Versuchaufbaus 26
Abbildung 2.4: Präsentationsschirm 30
Tabelle 2.1: Zeitlicher Ablauf der Bewegungsmessung 31
Abbildung 3.1: Powerspektrum der isometrischen Haltekondition 40
Tabelle 3.1: Frequenzen zerebro-muskulärer Kohärenz (Haltekondition) 41
Abbildung 3.2: Zerebro-muskuläre Kohärenz bei der Haltekondition 42
Abbildung 3.3: Rohdaten 43
Abbildung 3.4: Powerspektren bei langsamen Fingerbewegungen 44
Tabelle 3.2: Power- und Kohärenzspektren von peripheren Signalen 46
Abbildung 3.5: Phasengetriggerte Mittelungsrechnungen 47
Abbildung 3.6: Zerebro-muskuläre Kohärenz auf Sensorenebene 48
Tabelle 3.3: Zerebro-muskuläre Kohärenz 50
Abbildung 3.7: Zerebro-muskuläre Kohärenz mittels DICS 51
Abbildung 3.8: Gruppenergebnisse zerebro-muskulärer Kohärenz 52
Abbildung 3.9: Richtung der zerebro-muskulären Kopplung (DI) 53
Tabelle 3.4: Zusammenfassung der zerebro-muskulären Kopplungen 54
Abbildung 3.10: Zerebello-thalamo-kortikales Netzwerk (6-9 Hz) 56
Tabelle 3.5: Die Talairach-Koordinaten der identifizierten Areale 56
Tabelle 3.6: Zusammenfassung zerebraler Kopplungen 56
Abbildung 3.11: Der Effekt visueller Rückkopplung und Führung 58
Abbildung 4.1: Modell der Motorkontrolle 74

1 Einleitung

Zentraler Gegenstand dieser Arbeit ist die Erforschung von Ursprung und Bedeutung peripherer Diskontinuitäten bei langsamen Fingerbewegungen (LFB) unter Einsatz der Magnetenzephalographie (MEG).

Es ist ein bekanntes Phänomen, dass langsam ausgeführte Fingerbewegungen nicht gleichmäßig, sondern diskontinuierlich ablaufen (Vallbo und Wessberg 1993). Dies äußert sich in einem oft mit dem bloßen Auge erkennbaren „Ruckeln“ oder „Zittern“, zum Beispiel bei einer alternierenden Beuge- und Streckbewegung des Zeigefingers im Fingergrundgelenk. Diese „Oszillationen“, die auch an anderen willkürlich bewegten Körperteilen gemessen werden konnten, liegen innerhalb eines Frequenzbereiches von 6 - 10 Hz, meist jedoch (wie auch bei unseren Untersuchungen) bei ca. 8 Hz und werden der Übersicht halber im folgenden Text als ca. 8 Hz Phänomen oder Diskontinuitäten bezeichnet. Eine Reihe von Neurowissenschaftlern vermutet hinter diesem Phänomen einen zentralnervösen Ursprung und eine fundamentale Bedeutung für die Steuerung von phasischen Willkürbewegungen (Vallbo und Wessberg 1993; Farmer 1999; Kakuda et al. 1999; McAuley et al. 1999b; Wessberg und Kakuda 1999). Beides konnte bisher nicht direkt nachgewiesen werden und ist Hintergrund des auf den folgenden Seiten beschriebenen Experimentes.

Die Magnetenzephalographie ist aufgrund ihrer hohen zeitlichen Auflösung ein geeignetes Untersuchungsverfahren, oszillatorische Aktivität des Gehirns zu messen und in Kombination mit der Magnetresonanztomographie (MRT) anatomisch zu lokalisieren. Unter gleichzeitigem Einsatz von Elektromyographie (EMG) und Ultraschall-Bewegungsmessung wurde in dieser Arbeit anhand von Kohärenzanalysen nach einem zentralen Ursprung der Bewegungsdiskontinuitäten geforscht.

1.1 Diskontinuitäten bei langsamen Fingerbewegungen

Das Phänomen der ca. 8 Hz Diskontinuitäten bei langsamen Fingerbewegungen wurde lange dem Physiologischen Tremor zugeordnet, der sich einer Bewegung aufpfropft. Der Physiologische Tremor entspricht dem „Zittern“, dass bei Gesunden vor allem bei posturalen (gegen die Schwerkraft gerichteten) Halteaufgaben auftritt und dabei Frequenzen im Bereich von 8 - 12 Hz aufweist (Deuschl et al. 2001).

Schon vor über einem Jahrhundert waren die ca. 8 Hz Diskontinuitäten willkürlicher Bewegungen ein bekanntes Phänomen und Gegenstand wissenschaftlicher Forschung. Harris berichtet 1894 von 9 verschiedenen Methoden, die Frequenz des „willkürlichen Tetanus“ in verschiedenen Muskeln zu messen – darunter in solchen von Arm, Hand, Finger, Mund und Zunge – und fand dabei 8 - 12 Hz Diskontinuitäten in Bewegungen all dieser Strukturen (Harris 1894).

Anfang der 90er Jahre des gerade vergangenen Jahrhunderts untersuchten die Physiologen Vallbo und Wessberg in Göteborg diese Diskontinuitäten genauer. Sie ließen langsame Fingerbewegungen mit und ohne visuelle Vorgabe ausführen. Parallel wurden die Bewegungsparameter Winkelstellung, Geschwindigkeit und Drehmoment sowie Oberflächen-EMG vom M. extensor digitorum communis (EDC) und der extrinsischen Flexorengruppe erfasst (Vallbo und Wessberg 1993). Die Untersuchung ergab, dass langsame Fingerbewegungen nicht gleichmäßig, sondern in kleinen Schritten im Abstand von 100 - 125 ms ablaufen, woraus ein Geschwindigkeits- oder Beschleunigungsprofil bestehend aus 8 - 10 Hz Diskontinuitäten resultiert. Sie traten bei unterschiedlichen Geschwindigkeiten langsamer Fingerbewegungen auf, jedoch waren schnellere Bewegungen mit einer größeren Amplitude der Diskontinuitäten assoziiert. Die individuellen 8 - 10 Hz Zyklen stellten sich als asymmetrisch dar, d.h. einer Beschleunigungsphase folgte eine höher

amplitudige Abbremsung und darauf häufig eine Phase geringer oder keiner Geschwindigkeit. Im EMG imponierte eine zu den 8 - 10 Hz Diskontinuitäten eng korrelierte Aktivität, die das Beschleunigungs-Abbremsungsmuster erklärte. Aufgrund dieser Ergebnisse vermuteten Vallbo und Wessberg ein intermittierendes Motorkommando von 8 - 10 Hz, das vom zentralen Nervensystem generiert zu den Muskeln geleitet wird und dort eine biphasische Ansteuerung von Agonist und Antagonist bewirkt. Sie stellten eine zentrale Bedeutung für die Motorkontrolle zur Diskussion und zweifelten an, dass es sich bei den Diskontinuitäten um dasselbe Phänomen handele wie den Physiologischen Tremor.

Im Anschluss an diese Studie gab es eine Reihe von Folgeuntersuchungen, die sich mit den ca. 8 Hz Bewegungsdiskontinuitäten auseinandersetzten. 1995 machten Wessberg und Vallbo (Wessberg und Vallbo 1995) mikroneurographische Ableitungen vom Nervus radialis und unterschieden hier Muskelspindel-Afferenzen vom Typ Ia und II und Afferenzen vom Golgi Sehnenorgan Typ Ib. Muskelspindeln kodieren die Muskellänge, Sehnenorgane die Muskelspannung (ten Bruggencate 1996). Sie fanden heraus, dass die Aktivität dieser Afferenzen von den Diskontinuitäten bei langsamen Fingerbewegungen moduliert wird und es stand die Frage nach einem einfachen Reflexmechanismus als Ursache für die Diskontinuitäten im Raum. 1996 verglichen sie (Wessberg und Vallbo 1996) die zeitliche Abfolge von Spindelaktivität, EMG-Aktivität und Beschleunigung von künstlich hervorgerufenen Störeinwirkungen bei langsamen Fingerbewegungen mit denen, die durch die Diskontinuitäten hervorgerufen werden. Die zeitlichen Zusammenhänge sprachen gegen eine Ursache spinaler oder supraspinaler Reflexmechanismen für die Diskontinuitäten.

1999 untersuchten Wessberg und Kakuda (Wessberg und Kakuda 1999) die Hypothese, die ca. 8 Hz Diskontinuitäten werden durch subtetanische Grundaktivität der Motorischen Einheiten hervorgerufen. Die Motorische Einheit ist definiert als physiologische Kontraktionseinheit und umfasst ein α -

Motorneuron, sein Axon und die von ihm innervierten Muskelfasern (ten Bruggencate 1996). Sie berechneten die Kohärenzen zwischen einzelnen Motorischen Einheiten und der Beschleunigung bei verschiedenen Geschwindigkeiten von LFB. Es zeigte sich eine Kohärenz im Bereich von 8 - 10 Hz.

Die Kohärenz ist eine mathematische Größe, die die Abhängigkeit zwischen zwei oszillatorischen Signalen als Funktion der Frequenz quantitativ ermittelt und darstellt. Sie ist eine Schlüsselgröße auch unserer Untersuchungen und wird im Kapitel Methode genauer erläutert.

Die Kohärenz der Motorischen Einheiten (Wessberg und Kakuda 1999) spricht für eine Komodulation beider Signale durch einen übergeordneten Oszillator. Die Frequenz entspricht der der Bewegungsdiskontinuitäten, jedoch war sie verschieden von der Grundaktivität (Feuerrate) der Motorischen Einheiten. Daher folgern die Autoren, dass eher eine Modulation durch ein aus dem ZNS stammendes Motorkommando als die Feuerrate der Motorischen Einheiten Ursache der Diskontinuitäten ist. Aus den Ergebnissen dieser gerade genannten Arbeiten, von Farmer (1999) zusammengefasst, ergaben sich somit weitere Hinweise für eine zentrale Ursache der Diskontinuitäten und eine möglicherweise bedeutende Funktion für die Motorkontrolle.

1.2 8 - 12 Hz Oszillationen bei Muskelaktivität

Interessanterweise finden sich Oszillationen im Bereich ca. 8 Hz nicht nur bei langsamen Fingerbewegungen, sondern bei unterschiedlichen motorischen Anforderungen verschiedener willkürlich bewegter Körperteile. Verschiedene Studien geben auch hier Hinweise auf einen zentralnervösen Ursprung peripherer ca. 8 Hz Oszillationen:

Kakuda et al. (1999) konnten eine gemeinsame Modulation der Motorischen Einheiten im Bereich von 6 - 12 Hz bei langsamen Bewegungen im Handgelenk

zeigen. Conway et al. (1997) untersuchten langsame Bewegungen im Ellenbogen und beobachteten dabei 8 - 12 Hz Oszillationen, die sie als gleiches Phänomen wie die von Vallbo und Wessberg (1993) gezeigten Diskontinuitäten beschrieben. Bei visuellen Folgeaufgaben wurden Bewegungsdiskontinuitäten der Augen im Bereich von 10 Hz gesehen (McAuley et al. 1999a; McAuley et al. 1999b). Wenn Auge und Finger einem Ziel gemeinsam folgen, sind deren Bewegungsdiskontinuitäten kohärent im Bereich von 10 Hz (McAuley et al. 1999a). Die Diskontinuitäten des Fingers wurden bei dieser Untersuchung mit denen gleichgesetzt, die ursprünglich von Vallbo und Wessberg (1993) beschrieben wurden.

Bemerkenswert ist, dass bei Aufgaben, in denen ein präzises Greifen oder Halten (zum Beispiel eines kleinen Gegenstandes zwischen zwei Fingern) gestört wird, zum Wiedererlangen der Kontrolle Anpassungen der Kraft intermittierend im Abstand von 80 bis 120 ms ablaufen (Johansson et al. 1992; Kinoshita et al. 1997; Birznieks et al. 1998; Johansson et al. 1999). Diese Intervalle entsprechen einem Frequenzbereich von ca. 8 - 12 Hz und repräsentieren einen Mechanismus motorischer Präzisionsleistungen.

8 - 12 Hz Oszillationen treten als eine Komponente des Physiologischen Tremors auf (Halliday 1956; Stiles und Randall 1967; Elble und Randall 1976; Elble und Randall 1978; Hagbarth und Young 1979; Young und Hagbarth 1980; Halliday et al. 1999; McAuley und Marsden 2000; Deuschl et al. 2001). Der Ursprung dieser 8 - 12 Hz Komponente des Physiologischen Tremors wird zum Teil im zentralen Nervensystem vermutet (Raethjen et al. 2002). Ein direkter funktioneller Zusammenhang zu den Bewegungsdiskontinuitäten besteht jedoch vermutlich nicht (Vallbo und Wessberg 1993).

Zusammengefasst sprechen die Ergebnisse bisheriger Untersuchungen für einen zentralnervösen Ursprung der ca. 8 Hz Bewegungsdiskontinuitäten.

1.3 Zentrale oszillatorische Aktivität und Muskelaktivität

In verschiedenen Frequenzbereichen konnte für die oszillatorische Aktivität der Skelettmuskulatur (EMG) mittels Kohärenzberechnung ein zentralnervöser Ursprung nachgewiesen werden. Auch wenn in dieser Studie Frequenzen um 8 Hz im Mittelpunkt stehen, sollen an dieser Stelle kurz die für die Motorik relevanten Frequenzbereiche angesprochen werden. Die Frequenzbereiche werden mit griechischen Buchstaben bezeichnet wie z.B. Alpha (α), Beta (β) und Gamma (γ).

Im β-Frequenzbereich von 14 - 30 Hz konnte eine kortiko-muskuläre Kohärenz bei leichten bis mittleren isometrischen Kontraktionen mit einem 1-Kanal MEG nachgewiesen werden (Conway et al. 1995). Eine Lokalisierung der kohärenten Quelle im primären Motorkortex (M1) wurde mit einem Ganzkopf-MEG-System erreicht (Salenius et al. 1997; Kilner et al. 1999; Gross et al. 2000). Salenius et al. (1997) konnten im MEG eine somatotope Struktur der kortiko-muskulären Kohärenz demonstrieren, indem sich die kohärente Quelle zur Beinmuskulatur weiter medial, die zur Hand weiter lateral in M1 darstellte. Auch unter Verwendung der EEG wurde die kortiko-muskuläre Kopplung im β-Band nachgewiesen (Halliday et al. 1998; Mima et al. 2000). Bei Versuchen mit Makaken waren vom motorischen Kortex abgeleitete lokale Feldpotentiale (LFP) ebenfalls mit EMG-Aktivität in diesem Frequenzbereich gekoppelt (Baker et al. 1997). Frühe Tierversuche hatten bereits den Ursprung von ca. 20 Hz Oszillationen im Motorkortex ausgemacht (Murthy und Fetz 1992; Sanes und Donoghue 1993). Wichtig ist darauf hinzuweisen, dass die kortikale Aktivität im β-Band im Ruhezustand besteht.

Um die Zentralregion treten Oszillationen auf, die sich aus einer ca. 20 Hz Komponente und einer ca. 10 Hz Komponente (ähnlich dem okzipitalen α-Rhythmus) zusammensetzen (Niedermeyer und Koshino 1975) und als μ- oder Arkadenrhythmus bezeichnet werden. Die Quelle der 10 Hz Komponente liegt eher postzentral im Bereich der somatosensorischen Handregion, während die

20 Hz Aktivität somatotop in M1 erzeugt wird. Bei phasischen Bewegungen, motorischer Präparation und taktiler Stimulation wird der μ-Rhythmus supprimiert, er reetabliert sich nach der Bewegung (Salmelin und Hari 1994; Schnitzler et al. 2000).

Bei leichten bis mittleren isometrischen Kontraktionen unterliegen die beteiligten Muskeln einer gemeinsamen Modulation im β-Bereich von 14 - 30 Hz (Farmer et al. 1993), die aus M1 resultiert und beim Menschen als Kohärenz zwischen MEG/EEG- und EMG-Aktivität nachweisbar ist, Übersicht siehe Farmer (1998). Kilner et al. (2000) verglichen die Kopplung zwischen MEG- und EMG-Signalen beim Greifen eines starren und eines dehnbaren Gegenstandes. Hierbei war die Kopplung deutlich stärker beim Greifen des elastischen Gegenstands, woraus die Autoren eine Rolle der kortiko-muskulären Kopplung für spezielle Parameter der motorischen Handfunktion folgern. Die Verzögerungszeiten zwischen MEG und EMG wurden ermittelt und liegen im Bereich von 15 - 23 ms für die Armmuskeln (Gross et al. 2000).

Bei starker willkürlicher isometrischer Kontraktion oszilliert die Muskelaktivität im Bereich von ca. 40 Hz, was erstmals von Hans Piper (1907) beschrieben wurde. Brown (2000) konnte unter Verwendung von MEG und EMG zeigen, dass eine fokale Quelle im kontralateralen primären Motorkortex mit den Muskeloszillationen im Piper-Band von 30 - 60 Hz, auch als niedriges γ-Band bezeichnet, bei submaximaler und maximaler isometrischer Kontraktion korreliert ist (Brown et al. 1998; Brown 2000). Salenius et al. (1996) konnten mittels MEG und EMG bei Fingerbewegungen eine kortiko-muskuläre Kohärenz im 40 Hz Bereich mit konsistent verschobenen Phasen zeigen und sahen darin eine Kommunikation zwischen dem sensomotorischen Kortex und den spinalen Motorneuronen.

Im hohen γ-Bereich von 61 - 100 Hz treten bei Bewegungsaufgaben Kopplungen zwischen elektrokortikographischer Ableitung (ECoG) und EMG auf (Marsden et al. 2000).

Die Bedeutung von Oszillationen im α-Bereich von 8 - 14 Hz ist für die Motorik noch weitgehend unklar. Die ebenfalls bei ca. 10 Hz liegende und bereits angesprochene niedrige Komponente des μ-Rhythmus findet sich eher postzentral im Bereich des Handareals (Salmelin et al. 1995), sie scheint keinen eindeutigen Bezug zum motorischen System zu haben wie die 20 Hz Komponente (Schnitzler et al. 2000). Allerdings konnten Feige et al. (2000) kortiko-muskuläre Synchronisation bei willkürlichen phasischen Fingerbewegungen zeigen. Raethjen et al. (2002) fanden eine kortiko-muskuläre Kopplung für die zentrale Komponente des Physiologischen Tremors im 6 - 15 Hz Bereich.
Eine zentrale Quelle für die ca. 8 Hz Diskontinuitäten langsamer Fingerbewegungen konnte bisher nicht gefunden werden.

1.4 Diskontinuierliche Motorkontrolle

Verschiedene Autoren sehen die ca. 8 Hz Oszillationen als Ausdruck einer intermittierenden Steuerung, die vom ZNS generiert wird (Vallbo und Wessberg 1993; Welsh und Llinas 1997; Farmer 1999; McAuley et al. 1999a). Dieses intermittierende Signal würde, anders als ein kontinuierliches, Kommandos in geringerer zeitlicher Auflösung zum Muskel senden. Anstatt eine Bewegung kontinuierlich zu beeinflussen, wäre die Kontrolle auf ca. 8 Zeitpunkte pro Sekunde reduziert, an denen das motorische System ein Einfluss auf den Muskel nehmen kann. Die Folge wäre eine diskontinuierliche Muskelaktivität mit wesentlich geringerem Kalkulationsaufwand des ZNS für die Ausführung einer Bewegung, als es bei kontinuierlicher Steuerung der Fall wäre. Darüber hinaus könnten diese vom ZNS generierten Oszillationen einen Mechanismus der Synchronisation der an einer Bewegung beteiligten Muskeln repräsentieren.

Welsh und Llinás (1997) sehen das olivo-zerebelläre System als Generator von solchen Oszillationen, die eine Strategie zur Vereinfachung und zeitlichen Koordinierung der motorischen Steuerung repräsentieren.

1.5 Ziel der Studie

Im Mittelpunkt dieser Arbeit steht die Erforschung des zentralen neurophysiologischen Korrelats der auch von Vallbo und Wessberg (1993) beschriebenen ca. 8 Hz Diskontinuitäten langsamer Fingerbewegungen.
Die Hypothese eines Ursprung im zentralen Nervensystem ergibt sich aus den dargestellten Untersuchungen, die rein periphere Mechanismen weitgehend ausschließen konnten und indirekte Hinweise für zentrale Mechanismen fanden, ohne diese jedoch direkt nachweisen zu können (Vallbo und Wessberg 1993; Wessberg und Vallbo 1995; Wessberg und Vallbo 1996; McAuley et al. 1999a; Wessberg und Kakuda 1999).
Wir haben uns dieser Fragestellung mit der Analyse der Kohärenzen zwischen zentraler (MEG) und peripherer oszillatorischer Aktivität (EMG/Bewegungsmessung) im Frequenzbereich der Diskontinuitäten genähert. Erstes Ziel war es, eine zentrale kohärente Quelle innerhalb des motorischen Systems zu identifizieren. Über die Berechnung zerebro-zerebraler Kohärenzen sollten dann weitere beteiligte Hirnareale gefunden werden. Sehr interessiert waren wir an der möglichen funktionellen Bedeutung, die sich hinter diesen Oszillationen verbirgt. Aus diesem Grund untersuchten wir auch den Einfluss der visuellen Kontrollmöglichkeit auf die Diskontinuitäten. Es wurde ein Versuchsparadigma verwendet, bei dem wir die dem Probanden verfügbaren visuellen Informationen variierten.
Letztlich ist es Ziel dieser Arbeit, die zentralen Strukturen intermittierender Motorkontrolle zu identifizieren, die Ursprung der ca. 8 Hz Diskontinuitäten sind und ihre funktionelle Bedeutung zu erörtern.

2 Methode

In dieser Studie untersuchten wir die Hirnaktivität mit einem 122-Kanal Ganzkopf-MEG-System vom Typ Neuromag-122® (Ahonen et al. 1993). Bewegung und Muskelaktivität wurden mit einem 3D-Ultraschall-Bewegungsmessgerät (Zebris™) und Oberflächen-Elektromyographie abgeleitet. Die Messeinrichtung ist in der Neurologischen Klinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf installiert.

Zusätzlich wurde mit einem Kernspintomographen vom Typ Siemens Magnetom 1.5T® von jedem Probanden ein kraniales 3 dimensionales Kernspintomogramm (T1-Gewichtung, hochauflösend, Schichtdicke 1 mm) erstellt. So konnte die mit dem MEG gemessene Hirnaktivität anatomischen Strukturen zugeordnet werden konnte.

Die Studie erhielt die Zustimmung der Ethik-Kommission der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf und entspricht der Erklärung von Helsinki.

In der Hauptmessung (Bewegungskondition) wurden langsame Fingerbewegungen des rechten Zeigefingers bei unterschiedlichen visuellen Bedingungen untersucht. Eine weitere Messung beinhaltete eine isometrische Halteaufgabe. Zur Kontrolle wurden Ruhe- und Leerraummessungen durchgeführt.

2.1 Versuchspersonen

Jede Messung wurde von zwei Personen, einem Versuchsleiter und einem Versuchsassistenten durchgeführt. An der Studie nahmen 9 gesunde Probanden (7 Männer, 2 Frauen) im Alter von 24 bis 43 Jahren teil, zumeist Studenten der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf oder Mitarbeiter der Neurologischen

Klinik. Alle Probanden waren nach eigener Angabe Rechtshänder, was eine Händigkeitstest bestätigte.

2.2 Versuchsvorbereitung

Der Versuchsleiter klärte jeden Probanden im Vorraum des MEG über den Versuchsablauf und mögliche Nebenwirkungen auf.
Der Proband wurde angewiesen, alle magnetischen Gegenstände abzulegen.

2.2.1 EOG und Erdelektrode

Im Anschluss brachte der Versuchsleiter beim Probanden eine Erdelektrode radial am rechten distalen Unterarm an.
Temporal beider Augen wurde je eine Elektrode zur Erfassung eines horizontalen EOG angeklebt. Für ein vertikales EOG befestigte er oberhalb und unterhalb des rechten Auges zwei weitere EOG-Elektroden. Hierbei sollte der Proband streng geradeaus schauen, damit die Elektroden jeweils auf einer Ebene mit den in Mittelstellung stehenden Pupillen (Geradeausblick) positioniert werden konnten.
Die verwendeten Elektroden sind handelsübliche Ag/AgCl Elektroden, die mit üblichen Einmal-Kleberingen und Kontaktgel von Hellige™ angebracht wurden. Zuvor entfetteten wir die Haut mit 80 %igem Äthanol, um die eine optimale kutane Leitfähigkeit zu gewährleisten.

2.2.2 Landmarken und Spulen

Nun wurden dem Probanden vier Spulen angeklebt, die zum 3D-Digitizer Polhemus-Isotrak® gehören. Dieses System dient der Bestimmung der exakten

Kopfposition und somit der Integration von MEG-Daten in das MRT. Die vier Spulen wurden je rechts und links am oberen Rand hinter die Ohrmuschel und auf die Stirn direkt unterhalb des Haaransatzes geklebt.
Im Anschluss befestigte der Versuchsleiter einen Sender auf der Stirn des Probanden. Mit einem weiteren stiftförmigen Sender markierte er nun das Nasion und die beiden präaurikulären Punkte (Vertiefung zwischen Helix und Tragus) als anatomische Landmarken sowie die Positionen der vier Spulen. Die Koordinaten wurden über einen an der Stuhllehne befestigten Empfänger registriert. Diese Daten speicherte der Versuchsassistent dabei in der Acquisition®, dem von uns verwendeten Messprogramm von Neuromag™.
Der auf die Stirn geklebte Sender konnte jetzt wieder entfernt werden und der Versuchsleiter begleitete den Probanden in den MEG-Messraum.

2.2.3 Platzierung des Probanden im Messraum

Im MEG-Messraum setzte sich der Proband auf den Sitz des MEG-Gerätes und die Spulen wurden mittels eines Stecksystems angeschlossen. Zwei Holzplatten auf beiden Seiten des Sitzplatzes dienten als Armablage. Der Versuchsleiter fuhr den Sensoren-Helm des MEG mit einem Stellrad so weit herunter, dass er leicht die Kopfoberfläche des Probanden berührte (Abb. 2.1).

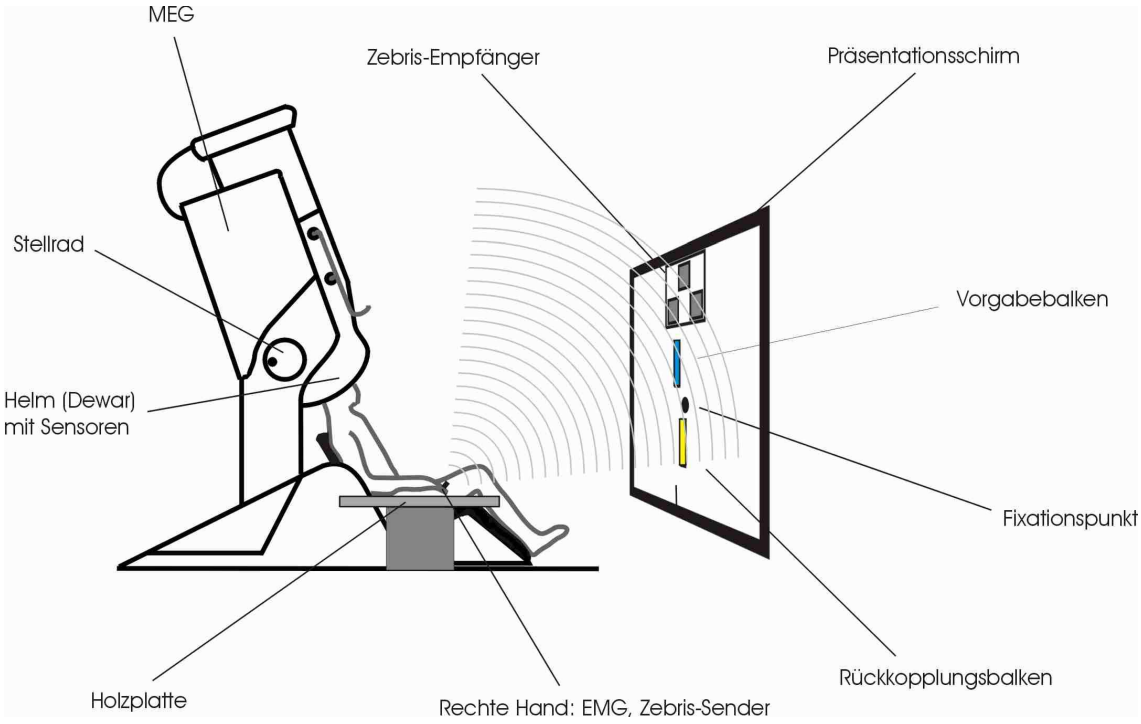


Abbildung 2.1: Versuchsanordnung

Die Abbildung zeigt die Versuchsanordnung während der Messung. Der Blick des Probanden sollte bei jeder Messung auf den Fixationspunkt konzentriert sein. Am rechten Arm waren EMG und Zebris-Sender angebracht (siehe Abb. 2.2), am linken Arm nur EMG-Elektroden. Beide Arme wurden auf einer Holzplatte abgelegt (außer bei der Halteaufgabe, siehe Versuchsablauf). Der Zebris-Sender ist als schwarzer Knopf auf der Hand angedeutet. Die von ihm erzeugten Ultraschallwellen werden von Empfängermikrophonen an der Oberseite des Präsentationsschirms detektiert.
Je nach Art der Messung (siehe Kapitel Versuchsablauf) waren der obere blaue Vorgabebalken und der untere gelbe Rückkopplungsbalken sichtbar.

2.2.4 Anbringen der EMG-Elektroden

Oberflächen-EMG leiteten wir vom Musculus interosseus dorsalis 1 (first dorsal interosseus, FDI), M. flexor digitorum superficialis (FDS) und M. extensor digitorum communis (EDC) auf beiden Seiten ab. Abbildung 2.2 zeigt schematisch die Lage der Elektroden. Auch hier befestigten wir die Elektroden (Dantec™) mit Kleberingen und Elektrodencreme von Hellige™. Der Proband wurde dabei aufgefordert, die Finger entsprechend zu bewegen, so dass der Muskel immer in Aktivität getastet und die Elektrode möglichst optimal

platziert werden konnte. Alle EMG wurden bipolar abgeleitet: Für jeden Muskel klebten wir zwei Elektroden, eine auf die Haut über dem Muskelbauch und eine zweite als Referenz über muskelfreiem Gewebe. Danach wurde das Bewegungsmesssystem (Zebris™) angebracht.

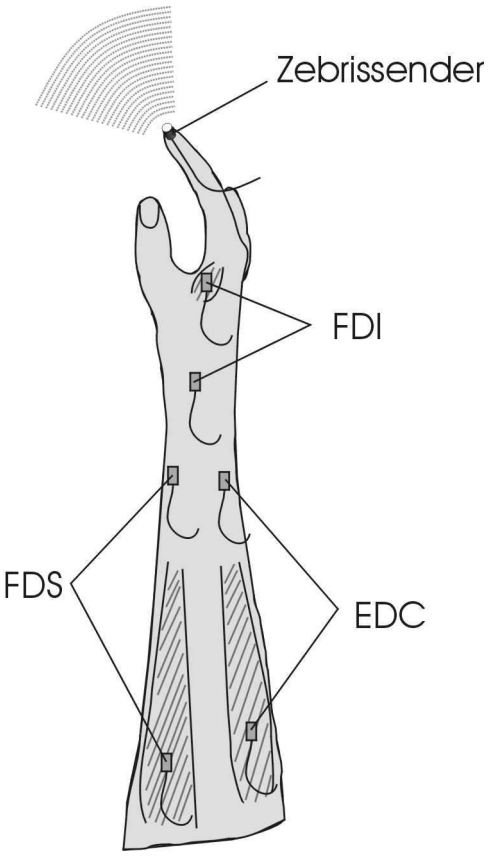


Abbildung 2.2: Elektroden und Bewegungsmesser am Unterarm

Die Abbildung zeigt schematisch den bei der Messung aufliegenden Unterarm von oben. Auf dem Zeigefingerendglied befindet sich der Zebris-Sender, die von ihm ausgesendeten Ultraschallwellen sind mit angedeutet. Ebenfalls dargestellt ist die Lage der geklebten EMG-Elektroden über den entsprechenden Muskeln einschließlich der jeweiligen Referenzelektroden über muskelfreiem Gewebe.
FDI: Musculus interosseus dorsalis 1;
FDS: Musculus flexor digitorum superficialis;
EDC: Musculus extensor digitorum communis.

2.2.5 Anbringen des Bewegungsmesssystems

Das Bewegungsmesssystem von Zebris™ (zebris Medizintechnik GmbH, Tübingen) besteht aus einem kleinen Sender, der Ultraschallwellen aussendet, und einer Messeinheit von 3 Mikrophonen (Abb. 2.1, Abb. 2.2). Diese registrieren die Position des Senders im dreidimensionalen Raum mit einer Genauigkeit von 1 mm bei einer Abtastrate von 66 Hz. Auf diese Weise können Bewegungen mit einer hohen Orts- und Zeitauflösung gemessen werden.
Den ca. 1 cm großen Sender installierten wir auf der radialen Seite des Zeigefingerendglieds mit doppelseitigem Klebestreifen. Der zuführende Draht wurde zur Fixation mit Klebeband am Zeigefingermittelgelenk befestigt. Der Versuchsleiter instruierte den Probanden, den Unterarm mit seiner ulnaren Seite aufzulegen, so dass Daumen und Zeigefinger mit dem Sender nach oben ausgerichtet waren (Abb. 2.2).
Vor dem Probanden war ein Präsentationsschirm aufgestellt. Die hierauf projizierten farbigen Balken stellten das Vorgabe- und das Rückkopplungssignal dar, die sich horizontal bewegten (Abb. 2.1). Das blaue Vorgabesignal bewegte sich von rechts nach links und zurück in der durch einen Funktionsgenerator vorgegebenen Geschwindigkeit von 0,5 Hz. Das gelbe Rückkopplungssignal stellte die vom Zebris-System gemessene Fingerbewegung (Hauptbewegungsrichtung) ohne sichtbare Verzögerung dar.

2.2.6 Kontrolle vor Messbeginn

Unmittelbar vor Messbeginn überprüften wir die Lage aller EMG-Elektroden. Der Proband kontrahierte hierzu unter Aufsicht des Versuchsassistenten gezielt die einzelnen Muskeln, während der Versuchsleiter die Qualität der EMG-Signale auf dem Monitor des Messcomputers kontrollierte.
Hand und Unterarm wurden wie beschrieben platziert. Wir justierten das auf dem Bildschirm gezeigte Vorgabesignal so, dass der Bewegungsumfang des

Fingers von der entspannten Mittelstellung aus je 20° in Extensions- und Flexionsrichtung betrug.

2.3 Versuchsanordnung

Bei der Untersuchung leiteten wir die MEG-, EMG-, EOG- und Bewegungssignale simultan ab. Der zentrale Messcomputer zeichnete die Rohdaten (122 MEG-Kanäle, 6 EMG-Kanäle, 2 EOG-Kanäle und 3 Zebris-Kanäle) auf, von wo aus sie anschließend auf magnetooptischen Disketten (MOD) zur weiteren Analyse gespeichert wurden.
MEG-, EMG- und EOG-Daten wurden mit 0,03 - 330 Hz gefiltert und mit einer Abtastrate von 1000 Hz registriert. Die Abtastrate der Bewegungsmessung lag bei 66 Hz.
Die unten aufgeführte Schaltskizze (Abb. 2.3) stellt den Informationsfluss der Messdaten vom Probanden zum Computer der Versuchsleitung dar. Aufgeführt wird auch die Schaltung des Vorgabe- und Rückkopplungssignals auf den Präsentationsschirm.

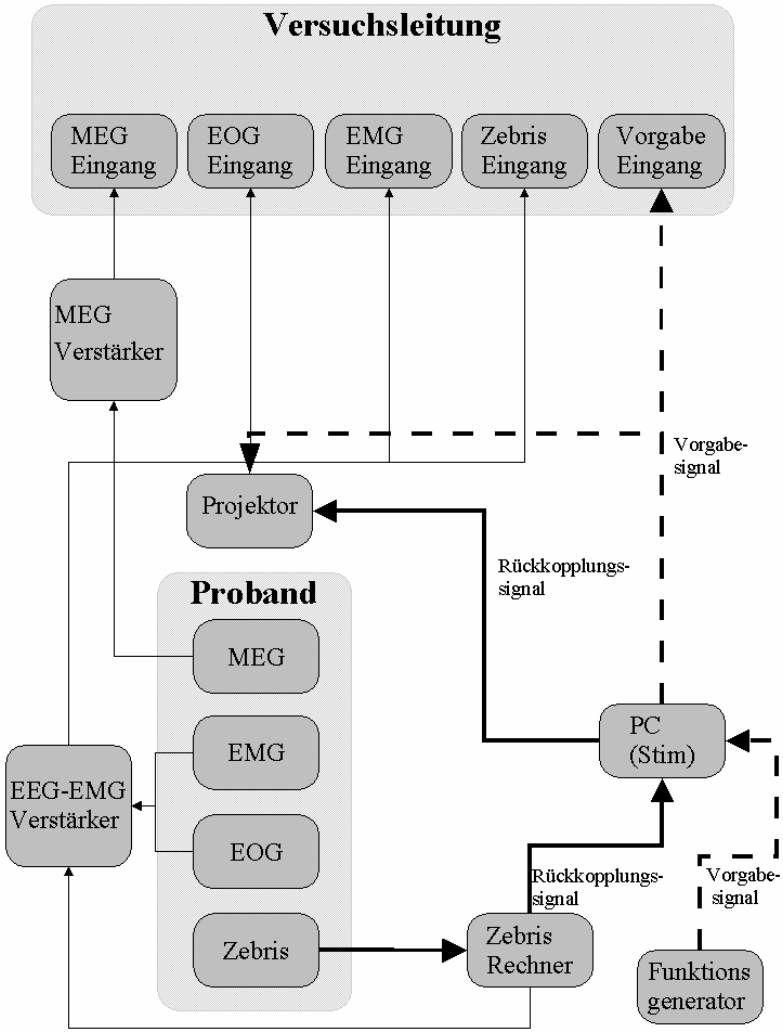


Abbildung 2.3 : Schaltskizze des Versuchaufbaus

Die Abbildung stellt die verschiedenen Messgeräte und weiterverarbeitenden Rechner (Kästchen) und deren Verschaltung (Pfeile) dar.
Während einer Messung wurden die MEG-, EMG-, EOG- und Bewegungssignale des Probanden erfasst. Die MEG-Signale gelangten über einen separaten MEG-Verstärker zum Messcomputer der Versuchsleitung. Auch die EMG- und EOG-Signale wurden zunächst verstärkt (EEG-EMG Verstärker) und dann über separate Eingänge zum Messcomputer weitergeleitet. Die Bewegungssignale (Zebris™) wurden zunächst auf einem Rechner digital umgewandelt, in x- y- z- Koordinaten umgerechnet und dann wieder in analoge Signale transformiert. Diese gelangten über den EEG-EMG Verstärker zum Messcomputer.
Die fettgedruckten durchgezogenen Pfeile markieren die Rückkopplung des Bewegungssignals. Der Zebris-Rechner leitete das Signal an einen weiteren PC (PC (Stim)). Von dort aus gelangte es zum Projektor, der das Rückkopplungssignal als gelben vertikalen Balken (Rückkopplungsbalken) auf den Präsentationsschirm projizierte.
Der Funktionsgenerator erzeugte das sinusoidale Vorgabesignal. Von dort aus wurde es (gestrichelte Pfeile) über den PC (Stim) und den Projektor auf den Präsentationsschirm (blauer Balken) übertragen. Es wurde auch vom Messcomputer mitaufgezeichnet (Vorgabe Eingang).

2.4 Exkurs: Magnetenzephalographie (MEG)

Die Magnetenzephalographie ist ein nicht-invasives elektrophysiologisches Verfahren zur Messung der Hirnaktivität. Das MEG erfasst Magnetfelder an der Kopfoberfläche, die durch die bioelektrische Aktivität von Neuronen erzeugt werden. Es handelt sich hier vor allem um intrazelluläre Ionenströme infolge postsynaptischer Potentiale der apikalen Dendriten der Pyramidenzellen. Die Größenordnung dieser Magnetfelder beträgt 50 - 500 fT (1 Femtotesla = 10^{-15} Tesla) (Hämäläinen et al. 1993). Im Vergleich zum Erdmagnetfeld, das etwa 10^{11} fT beträgt, sind die neuronal erzeugten Magnetfelder um den Faktor 10^{8} bis 10^{9} schwächer. Aus diesem Grunde befindet sich das MEG-Gerät in einem speziell mit Aluminium und µ-Metall abgeschirmten Messraum, der externe Magnetfelder abschwächt und so eine möglichst störungsfreie Messung erreicht werden kann. Ein weiterer Abschirmmechanismus ist die aktive Kompensation, bei der externe Störungen (v.a. im niederfrequenten Bereich) quantitativ erfasst und aktiv durch Induktion eines Magnetfeldes kompensiert werden.

Die Sensoren des MEG-Gerätes bestehen aus so genannten Nachweisspulen und „Superconducting Quantum Interference Devices“ (SQUIDs). Gekühlt auf eine Temperatur von -269° C mittels flüssigen Heliums werden diese Sensoren supraleitend, was für die Detektion der sehr kleinen Magnetfelder erforderlich ist (Hari 1998). Als supraleitend bezeichnet man einen Zustand von Metallen, bei dem der elektrische Widerstand aufgehoben ist und der bei Temperaturen nahe dem absoluten Nullpunkt (-273°C bzw. 0 Kelvin) auftritt.

Die Nachweisspulen im verwendeten Messsystem sind planare Gradiometer erster Ordnung, die das magnetische Signal zum supraleitenden Sensor (SQUID) leiten. Dabei handelt es sich um eine supraleitende Spule, die durch zwei so genannte „Josephson Junctions“ unterbrochen ist (Josephson 1962). Die Gradiometer sind jeweils paarig angeordnet, wobei ein Sensor longitudinale und der andere latitudinale Magnetfelder messen kann. Tangentiale Quellen

des fissuralen Kortex werden somit optimal detektiert, wobei das gemessene Signal direkt über einer tangentialen dipolaren Quelle maximal ist.
Die Sensoren befinden sich in einem höhenverstellbaren Helm, unter dem der Proband bei der Messung sitzt (Abb. 2.1). Der Helm wird so weit heruntergelassen, dass er nahezu den gesamten Skalp umschließt.
Bei der magnetenzephalographischen Messung liegt die räumliche Auflösung unter optimalen Bedingungen im Bereich von 1 - 2 Millimetern (Hari et al. 1988). Die zeitliche Auflösung liegt im Millisekundenbereich. Dieses ist möglich, da die durch neuronale Aktivität entstehenden Magnetfeldschwankungen direkt und quasi ohne Zeitverzögerung gemessen werden. Im Gegensatz dazu werden bei anderen Verfahren wie der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) und der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) indirekte Messgrößen registriert. Hierzu gehören z.B. die Sauerstoffanreicherung des Blutes oder an metabolischen Prozessen beteiligte Substanzen.
Im Gegensatz zur EEG werden bei der MEG die neuromagnetischen Signale referenzfrei gemessen und nicht wesentlich durch Leitfähigkeitsunterschiede zwischen Liquor, Schädelknochen und anderen Gewebsschichten verzerrt (Hari 1998).

2.5 Versuchsablauf

Der MEG-Messraum wurde von außen geschlossen. Der Versuchsleiter konnte den Probanden über einen Video-Monitor während der ganzen Messung sehen, ein Sprechkontakt war über Mikrofon und Lautsprecher in beide Richtungen möglich.
Die durchgeführten Messungen umfassten eine Bewegungskondition (LFB), eine Haltekondition (isometrische Halteaufgabe) und eine Ruhekondition.

2.5.1 Kopfposition

Vor jeder Messung bestimmten wir einmal die Kopfposition unter dem Sensorenhelm. An den Spulen wurde kurzzeitig ein Strom angelegt, so dass sie durch die MEG-Kanäle lokalisiert werden konnten. Der Vorgang wurde durch den Versuchsleiter angekündigt und der Proband war dabei angehalten, den Kopf während des Messvorgangs möglichst wenig zu bewegen.
Die vom MEG erkannte Spulenposition wurde zusammen mit den Messdaten gespeichert.

2.5.2 Messungen

Die MEG-, EMG-, EOG- und Zebris-Kanäle wurden während jeder Messung permanent auf dem Messcomputer von Versuchsleiter und Versuchsassistenten überwacht. Die beiden farbigen Balken, die als Vorgabe- und Rückkopplungssignal auf dem Schirm vor dem Probanden im Messraum zu sehen waren, konnten ebenfalls auf einem Monitor von den Untersuchern überwacht werden.
Für jeden Probanden wurden die 3 genannten Messungen durchgeführt. Ihre Reihenfolge wurde von Proband zu Proband gewechselt. Abschließend erfolgte noch eine Leerraummessung.

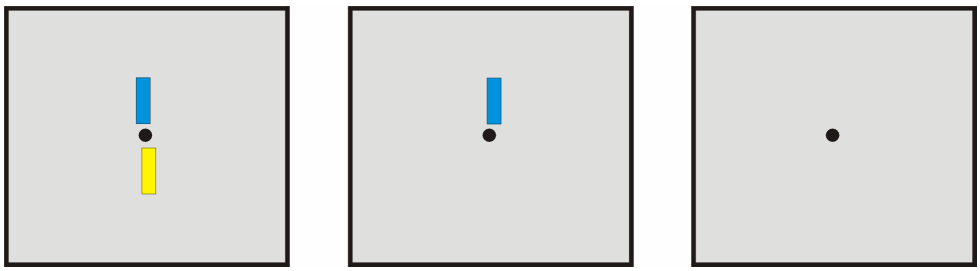
2.5.3 1. Messung: Bewegungskondition (LFB)

Bei dieser Aufgabe führte der Proband langsame Flexions- und Extensionsbewegungen mit dem Zeigefinger der rechten Hand durch. Er wurde vor der Messung instruiert, wie er Hand und Arm positionieren sollte (Grundhaltung): Der gelbe Balken auf dem Präsentationsschirm (Rückkopplung der Bewegungsmessung) befand sich in entspannter Neutralstellung des

Zeigefingers genau in der Mitte der Bewegungsspanne des Vorgabesignals. An dieser Stelle wurde ein Fixationspunkt auf den Präsentationsschirm aufgeklebt, auf den der Proband während der Messung schaute.

Arm und Hand lagen der Holzplatte mit ihrer ulnaren Seite auf, so dass die durch das Vorgabesignal geführten Flexions- und Extensionsbewegungen in der Horizontalebene lagen. Der vorgegebene Gesamtbewegungsumfang betrug 40° um das Fingergrundgelenk (Metacarpophalangealgelenk, MCP), bestehend aus einer Extension und einer Flexion von jeweils 20°. Zur Überprüfung der Einstellungen sollte der Proband die Bewegung ein paar Mal unter Aufsicht des Versuchsleiters durchführen, bevor der Messvorgang begann.

Die Bewegungsmessung setzte sich aus drei verschiedenen Konditionen zusammen, die sich hinsichtlich der über den Präsentationsschirm verfügbar gemachten visuellen Information unterschieden (Abb. 2.4). Für insgesamt 6 min wurden Vorgabe- und Rückkopplungsbalken gezeigt (LFB-rk), weitere 6 min war nur das Vorgabesignal sichtbar (LFB-vg). Bei der dritten Kondition (LFB-sb) bewegte der Proband den Finger 6 min selbstbestimmt, so wie er sich an das zuvor noch sichtbare Vorgabesignal erinnerte. 2 min waren Erholungszeit. Die Vorgabefrequenz betrug 0,5 Hz. Tabelle 2.1 stellt den genauen zeitlichen Ablauf dar.



LFB-rk LFB-vg LFB-sb

Abbildung 2.4: Präsentationsschirm

Dargestellt ist die Ansicht des Präsentationsschirms, wie er für den Probanden bei den drei Konditionen der Bewegungsmessung zu sehen war. Der blaue Balken repräsentiert das Vorgabesignal (0,5 Hz), der gelbe die Rückkopplung der gemessenen Fingerbewegung in der Hauptbewegungsrichtung. Die Balken bewegten sich ausschließlich in der Horizontalebene. In der Mitte ist jeweils der Fixationspunkt angedeutet.

Zeit (Minuten)	Bezeichnung d. Kondition	Blauer Balken (Vorgabe)	Gelber Balken (Rückkopplung)
0 - 2	LFB-rk	An	An
2 - 4	LFB-vg	An	Aus
4 - 6	LFB-sb	Aus	Aus
6 - 7	Pause	Aus	Aus
7 - 9	LFB-rk	An	An
9 - 11	LFB-vg	An	Aus
11 - 13	LFB-sb	Aus	Aus
13 - 14	Pause	Aus	Aus
14 - 16	LFB-rk	An	An
16 - 18	LFB-vg	An	Aus
18 - 20 (Ende)	LFB-sb	Aus	Aus

Tabelle 2.1: Zeitlicher Ablauf der Bewegungsmessung

2.5.4 2. Messung: Ruhekondition

Bei der Ruhemessung sollte der Proband ruhig sitzen und möglichst alle Muskeln entspannen. Wie bei der Grundhaltung der Bewegungskondition wurden Hand und Unterarm beidseits ulnar auf der Holzplatte abgelegt. Auf den Schirm war wie bei der Bewegungskondition das Vorgabesignal projiziert. Der gelbe Balken (sonst Rückkopplungssignal) bewegte sich mit der Vorgabe, um die visuellen Reize der LFB-rk-Kondition zu imitieren. Der Proband schaute wie bei jeder Messung auf den Fixationspunkt. Die Messdauer betrug 5 min.

2.5.5 3. Messung: Haltekondition

Bei der Halteaufgabe wurde der Proband instruiert Hand (mit dem Handrücken nach oben) und Finger auszustrecken, wobei der Arm am Ellenbogen aufgestützt wurde. Um Ermüdungserscheinungen

entgegenzuwirken, alternierten immer 1 min „Halten“ mit 30 s „Pause“. Bei 7 min Gesamtmesszeit wurden somit 5 min „Halten“ aufgezeichnet.
Wie bei der Ruhekondition waren Vorgabe- und (ein simuliertes) Rückkopplungssignal auf dem Präsentationsschirm zu sehen.

2.5.6 Leerraum-Messung

Nach jeder Probandenmessung wurde eine Leerraummessung durchgeführt, um die vom Probanden unabhängigen Störsignale zu erfassen. Der Messraum wurde wie bei jeder Messung geschlossen, EMG- und Zebris-Kabel waren konnektiert. Die Dauer der Leerraummessung betrug 3 bis 5 Minuten.

2.6 Analyse

2.6.1 Artefaktbereinigung

Artefakte im MEG können durch magnetische Gegenstände und Substanzen (z.B. Kleidungsteile, Zahnfüllungen, Implantate, permanentes Make-up, Haarfärbemittel), Muskelkontraktionen (z.B. Verkrampfungen der Schulter- und Halsmuskulatur), Bewegungen und Augenbewegungen hervorgerufen werden. Durch eine sorgfältige Messvorbereitung und -durchführung sollte die Zahl der Artefakte möglichst gering gehalten werden. Die jedoch nicht zu vermeidenden Artefakte machten wir im ersten Schritt der Analyse bei der Inspektion der Rohdaten ausfindig, um bei den folgenden Rechnungen eine möglichst fehlerfreie Auswertung zu erreichen.
Die Rohdaten überprüften wir mit dem Programm Graph® (Neuromag™). Hierbei konnten Kanäle der MEG-, EOG-, EMG- und Bewegungsmessung parallel in der Zeitdomäne inspiziert werden.

Gerade die empfindlichen MEG-Kanäle sind sehr anfällig für Störsignale. Kanäle, auf denen kontinuierlich ein starkes Rauschen lag, wurden vermerkt und bei späteren Auswertungsschritten nicht berücksichtigt. Bei intermittierendem Rauschen oder Signalaussetzern wurde das betroffene Zeitfenster ausgeschlossen. Hierzu gehören auch Zeitfenster mit Artefakten durch Schlucken, Blinzeln und Bewegung.
Artefakte in EOG, EMG und Bewegungsmessung wurden ebenfalls markiert, zumal sie sehr häufig mit Artefakten im MEG einhergehen. So diente z.B. das EOG dem Feststellen von Blinzel-Artefakten und Augenbewegungen.
Letztlich wurden auf diese Weise die Zeitfenster für die artefaktfreien Intervalle notiert, die zur weiteren Analyse verwendet wurden.

2.6.2 Vorverarbeitung der Rohdaten

In der Vorverarbeitung unterzogen wir die Bewegungsdaten einem 45 Hz Tiefpass-Filter. Im Anschluss wurden sie differenziert, um mit der 1. Ableitung der Bewegungssignale (Position) die Geschwindigkeit und der 2. Ableitung die Beschleunigung zu erhalten. Die EMG-Signale wurden mit 60 Hz Hochpass gefiltert und rektifiziert. Die Verzögerungszeiten zwischen EMG- und Beschleunigungssignalen konnten aus dem Phasenspektrum ermittelt werden.

2.6.3 Power und Kohärenz

Die Analyse oszillatorischer Signale erfolgte vor allem in der Frequenzdomäne. Dies bedeutet, Größen wie Power und Kohärenz (y-Achse) werden als Funktion der Frequenz (x-Achse) dargestellt. Die Fourier Transformation (FT) führt zu einer linearen Umwandlung der Daten von der Zeitdömäne X(t) in die Frequenzdomäne X(f). Unter Verwendung der Fast Fourier Transformation (FFT), bei der die Daten in 1 s lange Segmente zerlegt werden, die sich pro Schritt um 0,5 s überschneiden, errechneten wir Powerspektren aller peripheren

und zentralen Kanäle. Das Powerspektrum ($P_{xx}(t)=X(t,f)*X(t,f)$) zeigt die Verteilung der Stärke eines Signals über die Frequenz. Es erlaubt eine Identifikation des Frequenzbereichs, der die größte Stärke oszillatorischer Signale enthält.

Aber nicht nur die Stärke oszillatorischer Signale, sondern auch die Abhängigkeit zweier Signale voneinander ist eine entscheidende Größe, neurophysiologische Mechanismen aufzudecken. Die Kohärenz ist eine mathematische Größe, die die Abhängigkeit zweier oszillatorischer Signale als Funktion der Frequenz quantitativ ermittelt und in Werten zwischen 0 und 1 darstellt. Keine Übereinstimmung der Signale ergibt eine Kohärenz von 0, bei vollständiger Übereinstimmung nimmt sie den Wert 1 an. Wir berechneten Kohärenz zwischen der Bewegungsgeschwindigkeit, den verschiedenen EMG- und allen MEG-Kanälen mit einer Frequenzauflösung von 0,25 Hz, indem die Fouriertransformationen über den ganzen Zeitraum der Bewegungsmessung gemittelt wurden. Wir verwendeten ein Hanning-Fenster mit einer Überlappung von der halben Fensterlänge. Der Frequenzbereich mit einer Kohärenz von über 95 % des Konfidenzniveaus wurde identifiziert.

Powerspektren und Kohärenzspektren errechneten wir mit dem Programm Graph®.

2.6.4 Phasengetriggerte Mittelungsrechnungen

In einem weiteren Analyseschritt arbeiteten wir die Bewegungsdiskontinuitäten gezielt aus den Bewegungs- und EMG-Signalen heraus.

Die Zeitpunkte der maximalen Geschwindigkeit der zu analysierenden ca. 8 Hz Bewegungsdiskontinuitäten wurden als so genannte Triggerpunkte markiert. Phasengebunden mittelten wir an diesen Triggerpunkten sowohl das Bewegungssignal für Position, Geschwindigkeit und Beschleunigung als auch die EMG-Signale.

Diese Triggerpunkte wurden in der instantanen EMG Phase Φ als lokale Maxima der Funktion -sinΦ identifiziert.
Insgesamt wurden 300 Triggerpunkte für die Mittelungsrechnung verwendet.

2.6.5 MRT, Landmarken

Vor der anatomischen Quellenlokalisation wurden die beiden Koordinatensysteme von MEG und des kranialen 3D-Kernspintomogramms mit Hilfe der zuvor bestimmten Landmarken exakt zueinander ausgerichtet.

2.6.6 DICS

Um den Zusammenhang zwischen 8 Hz Aktivität in den peripheren Signalen (EMG, Geschwindigkeit) und der Hirnaktivität einerseits und zwischen Hirnarealen untereinander andererseits zu analysieren, haben wir erstmals ein Verfahren verwendet, das jenseits der Sensor-Ebene zerebro-zerebrale Kohärenzen berechnet. Das Programm „Dynamic Imaging of Coherent Sources“ (DICS) nutzt räumliche Filter zur Lokalisation kohärenter Hirnregionen und zeigt den Zeitverlauf ihrer Aktivierung (Gross et al. 2001).
Im ersten Schritt führten wir mittels der bereits oben erklärten FFT die Umformung der Sensoraufzeichnungen von der Zeit- in die Frequenzdomäne durch. Die FFT aller MEG- und EMG-Signale wurde in 1 s langen Daten-Segmenten unter Verwendung eines Hanning-Fensters berechnet. Wir berechneten das Kreuzspektrum zwischen allen MEG- und EMG-Signalen. Schließlich wurde das komplexe Spektrum über die ganze Messperiode gemittelt und es resultierte eine Kreuzspektrums-Matrix.
Im zweiten Schritt extrahierten wir das mittlere Kreuzspektrum aller Sensor-Kombinationen in einem ausgewählten Frequenzband als die komplexe Matrix $N \times N$, wobei N die Zahl aller Kanäle darstellt. Hierdurch sind für alle Punkte im Hirn die Power und die Kohärenz der oszillatorischen neuronalen Aktivität

berechenbar. Die zerebro-muskuläre Kohärenz wird durch ein Kreuzspektrum zwischen einem ausgewählten EMG- und allen MEG-Signalen bestimmt, die zerebro-zerebrale Kohärenz erfordert Kreuzspektren aller Kombinationen von MEG-Signalen.

Im dritten Schritt wurde ein räumliches Filter in der Frequenzdomäne verwendet. Dieses Verfahren gestattet eine Berechnung der Kohärenz zwischen zwei Punkten im Hirn (zerebro-zerebrale Kohärenz) oder zwischen einem Punkt im Hirn und einem peripheren Referenzsignal (zerebro-muskuläre Kohärenz). Das räumliche Filter wird auf jedes Voxel eines realistischen Kopfmodells angewendet, so dass für jedes Voxel ein spezifischer Wert der Kohärenz zu einem definierten Referenzpunkt oder Signal bestimmt wird. Ein Voxel ist eine kubische Volumeneinheit von definierter Größe (hier 6 mm). Auf diese Weise erhält man tomographische Bilder, die die Quellen maximaler kohärenter Aktivität zeigen.

Zur Identifikation oszillatorischer Netzwerke im Hirn ist es erforderlich, einen Referenzpunkt im Hirn zu definieren, zu welchem weitere kohärente Quellen im Hirn gefunden werden. Hier bieten sich zur Ermittlung des zentralen Referenzpunktes vier Strategien, die an dieser Stelle kurz vorgestellt werden sollen.

Die erste Strategie verwendet ein peripheres Signal, wie z.B. das EMG, als initiale Referenz zum gesamten Hirn. Bei dieser Rechnung zeigt sich dann möglicherweise eine Region im Hirn als stark kohärent, zum Beispiel der primäre Motorkortex. Diese Quelle wird anschließend als zentraler Referenzpunkt zur Ermittlung weiterer Quellen herangezogen.

Die zweite Strategie verwendet die Quelle stärkster oszillatorischer Aktivität im gesuchten Frequenzband als Referenzpunkt.

Die dritte Strategie besteht darin, dass zunächst die Kohärenzen zwischen allen Sensorpaaren bestimmt werden. Die stärkste Kohärenz unter nicht aneinander grenzenden Sensoren wird ausgewählt und mit Hilfe des räumlichen Filters ist der zentrale Referenzpunkt in der Nähe dieser Sensoren zu identifizieren.

Die vierte Strategie nutzt physiologische *a priori* Informationen zur Definition einer Referenzregion. So kann zum Beispiel bei einer Studie mit Bewegungen der Hand der kontralaterale Motorkortex ausgewählt werden. Im anatomischen MRT imponiert wenige Zentimeter lateral der Fissura sagittalis in M1 eine Ω-förmige Struktur. In diesem Bereich liegt das motorische Handareal. Als Referenzpunkt verwendet, finden sich ebenfalls weitere Stationen eines oszillatorischen Netzwerkes.
In unserer Untersuchung benutzten wir die zuerst genannte Strategie, wobei die EMG-Signale von FDI, FDS und EDC als periphere Referenzen dienten. Dies erschien uns auch deswegen der richtige Weg zu sein, da es unser Ziel war, die zentrale Quelle eines peripheren Bewegungsphänomens zu identifizieren. Auf diese Weise konnten wir uns von peripher nach zentral „vorarbeiten".

2.6.7 Gruppenergebnisse der Kohärenz

Zur statistischen Auswertung der Gruppenergebnisse der zerebro-zerebralen Kohärenzen nutzten wir das Software-Paket SPM99 (Wellcome Department of Cognitive Neurology, Institute of Neurology, London).
SPM steht für „Statistical Parametric Map" und ermöglicht, die 3-dimensionalen Karten der zerebro-zerebralen Kopplungen der einzelnen Probanden in einem normalisierten von SPM erzeugten Bild zusammenzufassen und über die gesamte Gruppe statistisch auszuwerten. Die individuellen T1-gewichteten MRT-Bilder der einzelnen Probanden wurden dabei auf ein vorgegebenes Standardhirn (Template) normalisiert und individuelle Normalisierungsfunktionen errechnet. Mit Hilfe dieser Normalisierungsfunktionen lassen sich dann auch die individuellen, funktionellen, tomographischen Karten der zerebro-zerebralen Kohärenz normalisieren.
Mit diesen normalisierten 3-dimensionalen SPM-Karten (oder Bildern) ist eine Signifikanztestung über die Gruppe möglich.

Die normalisierten Bilder wurden räumlich geglättet (15 mm Breite) und einem einseitigen (ungepaarten) t-Test unterzogen. Nur Areale mit $P < 0.05$ (korrigiert) wurden einbezogen.

2.6.8 Synchronisation und „Directionality-Index“

In weiteren Analyseschritten haben wir den Zeitverlauf der Aktivität der einzelnen Voxel, welche die stärkste Kohärenz aufweisen, berechnet. Diese Signale wurden im Bereich von ±2 Hz um das Maximum der Bewegungsdiskontinuitäten Bandpass-gefiltert. Mit der Hilbert-Transformation wurden anschließend die instantanen Phasen ermittelt. Von den instantanen Phasen werden zwei Größen berechnet. Zum einen der Synchronisation Index ρ (Tass et al. 1998), der den Grad der Kopplung der Phasen von zwei Signalen quantifiziert und Werte von 0 (keine Kopplung) bis 1 (maximale Kopplung) annimmt.

Der „Directionality-Index“ (DI) (Rosenblum und Pikovsky 2001) quantifiziert die Richtung der Kopplung zweier Oszillatoren von -1 bis 1. Hierbei bedeutet -1 bzw. 1 eine rein unidirektionale Kopplung weg bzw. hin zur Referenzregion, 0 bedeutet eine symmetrische bidirektionale Kopplung. Die Ergebnisse der Analyse von der Phasensynchronisation wurden zur Quantifizierung der Kopplungsstärke und Richtung verwendet. Sie sind unabhängig von dynamischen Veränderungen der Amplitude.

3 Ergebnisse

Im ersten Teil werden die Ergebnisse peripherer und zentraler Aktivität bei der isometrischen Haltekondition präsentiert. Hierbei wird, wie in den folgenden Abschnitten auch, zunächst der Blick auf die peripheren und dann weiter die zentralen Messdaten gerichtet.
Im zweiten Teil werden die Ergebnisse der Bewegungsmessung vorgestellt. An dieser Stelle wird ausschließlich die Bedingung langsamer Fingerbewegungen ohne Vorgabe und Rückkopplungssignal (LFB-sb) analysiert.
Im dritten Teil stellen wir die Ergebnisse der LFB-sb-Messung denen der LFB-rk und der LFB-vg gegenüber. Hier wird die Rolle visueller Informationen unterschiedlicher Qualität auf die Diskontinuitäten überprüft.

3.1 Die isometrische Haltekondition

Die Ergebnisse der isometrischen Halteaufgabe werden kurz dargestellt, da sie bereits bekanntes und veröffentlichtes Wissen darstellen und als Vergleichsmoment zu den Bewegungsuntersuchungen dienen sollen.
Zur Ermittlung des Frequenzgehaltes längerer Datensätze haben wir Powerspektren berechnet, wie bereits in der Methode beschrieben. In Abbildung 3.1 wird das Powerspektrum des EMG des EDC bei der Halteaufgabe gezeigt. Es imponieren deutliche Gipfel im Bereich von 10 und 20 Hz. Diese Frequenzbereiche peripherer Oszillationen wurden bei isometrischen Muskelkontraktionen schon mehrfach beschrieben (Conway et al. 1995; Salenius et al. 1997; Gross et al. 2000).

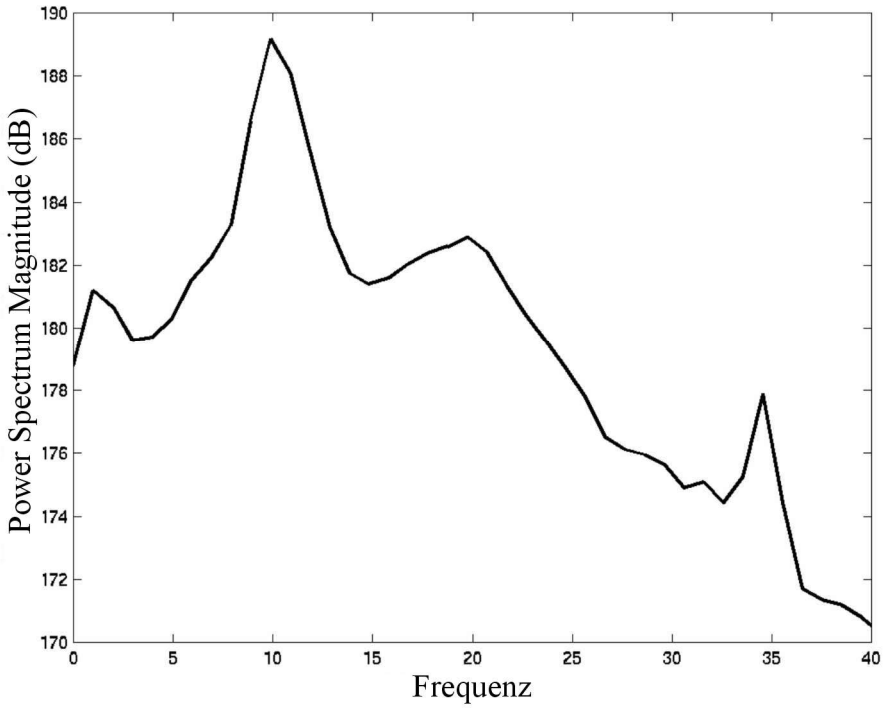


Abbildung 3.1: Powerspektrum der isometrischen Haltekondition

Gezeigt wird das Powerspektrum des EMG bei isometrischer Halteaufgabe. Auf der x-Achse aufgetragen ist die Frequenz von 0 - 40 Hz, auf der y-Achse die Power in db.
Deutlich zu erkennen sind die Maximalwerte im Bereich von 10 und 20 Hz, typisch bei isometrischer Kontraktion. Die Spitze bei ca. 35 Hz repräsentiert ein laborbekanntes Artefakt.

Tabelle 3.1 zeigt in der zweiten Spalte die Frequenz maximaler signifikanter zerebro-muskulärer Kohärenz aller Probanden für die Halteaufgabe. Es wird deutlich, dass im Gegensatz zum Powerspektrum nur in einem Frequenzbereich signifikante Ausschläge auftreten, und zwar im Frequenzband von 15 - 35 Hz.

Nur bei Proband 8 imponiert auch im niederen Frequenzbereich bei 7 Hz eine signifikante Kopplung.

	Halteaufgabe	
Proband	ZMK (Hz)	
Freq.-Bereich	6 - 9	15 - 35
1	-	22
2	-	32
3	-	27
4	-	16
5	-	19
6	-	34
7	-	28
8	7	22
9	-	23
Probandenzahl	1	9
Mittelwert	7	24,8
St.-Abweichung	-	5,9

Tabelle 3.1: Frequenzen zerebro-muskulärer Kohärenz (Haltekondition)

Dargestellt werden die Frequenzen maximaler zerebro-muskulärer Kohärenz (ZMK) aller 9 Probanden. Spalte 1 zeigt die Probanden 1 - 9, Spalte 2 die Kohärenz in Hz. 9 von 9 Probanden zeigten eine zerebro-muskuläre Kohärenz im 15 - 35 Hz Bereich, lediglich Proband 8 wies im niederen Frequenzbereich eine signifikante Kohärenz auf.

Abbildung 3.2 illustriert die zentrale Quelle zerebro-muskulärer Kohärenz eines Probanden. Es findet sich eine zum EMG kohärente Quelle im kontralateralen primären motorischen Kortex (M1), genau im Bereich des motorischen Hand-Areals.

Entsprechend dem in Gross et al. (Gross et al. 2000) beschriebenen Verfahren haben wir die Leitungszeiten zwischen M1 und dem EDC bestimmt. Hierbei wurde die von der Hilbert-Transformation abgeleitete instantane Phase verwendet. Die Aktivität im Motorkortex ging der EMG-Aktivität um 15.2 ± 1.3 ms (Mittelwert ± Standardabweichung über alle 9 Probanden) voraus. Dies stimmt mit ermittelten Leitungszeiten aus Studien mit transkranialer Magnetstimulation überein, zum Beispiel 15.2 ± 0.9 ms für den M. extensor indices bei Kloten et al. (1992).

Unsere Ergebnisse bestätigen das bekannte Phänomen, dass 15 - 35 Hz Oszillationen im EMG bei isometrischer Muskelkontraktion Folge eines

zerebralen, und zwar primär motorischen Motorkommandos sind (Conway et al. 1995; Salenius et al. 1997; Brown 2000; Gross et al. 2000).

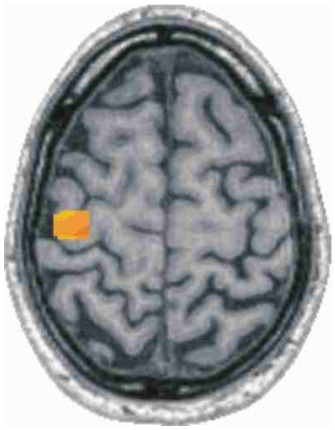


Abbildung 3.2: Zerebro-muskuläre Kohärenz bei der Haltekondition

Die Abbildung zeigt ein axiales MRT-Schnittbild mit einer Quelle im Bereich des linken motorischen Handareals des primären Motorkortex. Sie stellt für einen Probanden den Ort maximaler zerebro-muskulärer Kohärenz im 15 - 35 Hz Band bei isometrischer Haltekondition dar. Die mit DICS gerechnete räumliche Verteilung der Kohärenz ist bei einer Schwelle von 90% dargestellt, die Kohärenz liegt über der 95 % Konfidenzschwelle.

3.2 Ergebnisse der Bewegungskondition

3.2.1 Periphere Aktivität

3.2.1.1 Rohdaten

Anhand der Rohdaten des Positionssignals der Bewegungsmessung in Abbildung 3.3.C lässt sich der Bewegungsablauf der langsamen Fingerbewegungen mit einer Frequenz von 0,5 Hz gut nachvollziehen. Die EMG von FDI und EDC (3.3.A und B) zeigen ein alternierendes Aktivitätsmuster. Hierauf folgen Flexions- (FDI) und Extensionsbewegungen (EDC) im Fingergrundgelenk (3.4.C). Bei genauer Betrachtung des

Positionssignals erkennt man unschwer die Bewegungsdiskontinuitäten als Ungleichmäßigkeiten im Kurvenverlauf.

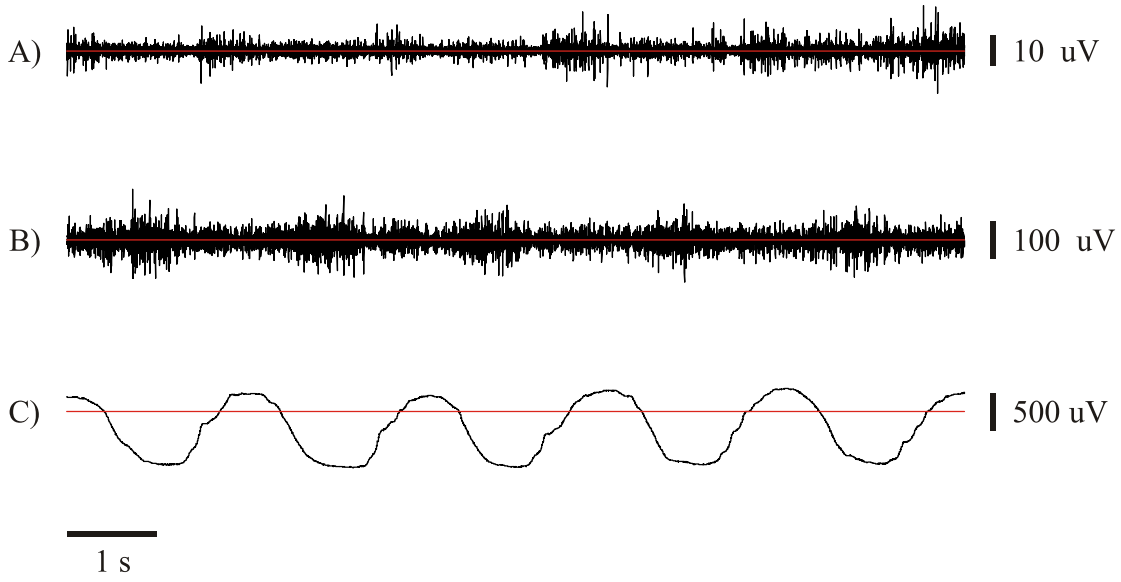


Abbildung 3.3: Rohdaten

Gezeigt werden die unverarbeiteten Signale der Fingerposition und EMG bei der LFB-sb Messung über einen Zeitraum von 10 s. Die EMG wurden gefiltert (60 Hz Hochpass-Filter).
A: EMG des FDIr; B: EMG des EDCr; C: Positionssignal.

3.2.1.2 Powerspektren eines Probanden

Die Abbildung 3.4.A und B zeigt typische Powerspektren von Geschwindigkeit und Beschleunigung bei der LFB-sb am Beispiel eines Probanden. In der Geschwindigkeitsableitung (A) zeigt sich das Maximum im Bereich von 8 Hz, jedoch noch prominenter in der Beschleunigung (B). Dieses Maximum, innerhalb der Gruppe immer im Bereich um die 8 Hz zu finden, resultiert aus den Bewegungsdiskontinuitäten bei langsamen Fingerbewegungen.
Auch im EMG (Abb. 3.4.C) zeigt sich bei LFB-sb eine deutliche Komponente bei ca. 8 Hz im Powerspektrum.
Im höheren Frequenzbereich ist bei ca. 25 Hz ein Gipfel zu sehen.

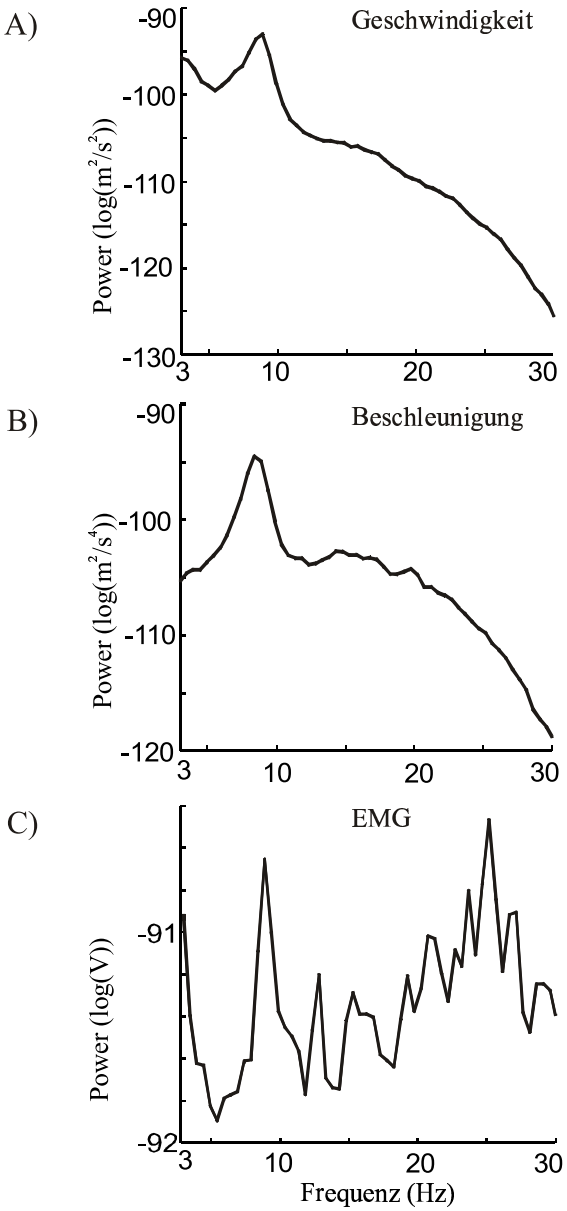


Abbildung 3.4: Powerspektren bei langsamen Fingerbewegungen

Von oben nach unten dargestellt sind die Powerspektren der Geschwindigkeit (A), der Beschleunigung (B) und des EMG des rechten EDC (C) eines Probanden bei der Bewegungskondition LFB-sb.
Es fällt auf, dass die 8 Hz Komponente in allen Signalen auftritt, am deutlichsten in der Beschleunigung. Im EMG imponiert zusätzlich ein Gipfel im Bereich von 25 Hz.
Zur besseren Übersicht wurde der Bereich unter 3 Hz nicht gezeigt, der die Frequenz der Bewegung enthält.

3.2.1.3 Powerspektren und Kohärenzen peripherer Aktivität

Nachdem zuvor die Powerspektren eines ausgewählten Probanden besprochen wurden, zeigt Tabelle 3.2 die periphere Aktivität der gesamten Gruppe.
Die Powerspektren der EMG weisen für nahezu alle Probanden einen Gipfel im Bereich von 8 Hz auf. Weitere Spitzenwerte in höheren Frequenzbereichen, speziell im Bereich von 15 - 35 Hz, konnten auch gesehen werden, werden hier aber nicht mit angegeben.
Die Ergebnisse der Bewegungsmessung enthalten das Positionssignal, das Geschwindigkeitssignal (1. Ableitung) und das Beschleunigungssignal (2. Ableitung). 4 von 9 Probanden zeigen bei der Geschwindigkeit ein Maximum im Mittel bei 7,4 Hz, in der Beschleunigung zeigen 8 von 9 Probanden ein Maximum bei 7,6 Hz im Mittel. Wie auch schon Abbildung 3.4 zeigte, imponiert die 8 Hz Komponente am deutlichsten in der Beschleunigung. Im Geschwindigkeitssignal ist sie bei weniger Probanden als in der Beschleunigung zu sehen, im Powerspektrum des reinen Bewegungssignals weist kein Proband einen signifikanten Ausschlag bei 8 Hz auf.
In höheren Frequenzbereichen konnten hier keine Ausschläge gesehen werden.
Weiter untersuchten wir die Abhängigkeiten der peripheren Signale voneinander. Zur Quantifizierung dieser Abhängigkeit im Frequenzraum dient die Kohärenz. Sie ist zwischen 0 und 1 normiert (0: Signale sind unabhängig; 1: Signale sind maximal abhängig). Wir haben die Kohärenzen zwischen allen peripheren Signalen gerechnet. Bei der überwiegenden Zahl der Probanden liegt eine signifikante Kohärenz zwischen den verschiedenen EMG-Signalen, den EMG- und den Bewegungssignalen und zwischen den Bewegungssignalen untereinander im Bereich von 8 Hz vor. Dieses bestätigt eine enge Kopplung der peripheren Signale untereinander.
Zur Untersuchung der zeitlichen Abhängigkeit zwischen Muskelaktivität und Bewegung berechneten wir die zeitliche Verzögerung zwischen dem rechten

EDC und der Fingerbeschleunigung: Sie beträgt 21,0 ± 5,5 ms (Mittelwert ± Standardabweichung) mit vorausgehender EMG-Aktivität.

	FDI	FDS	EDC	Position	Geschw.	Beschleun.
Power	8/8,7±0,8	6/9,4±1,2	7/8,7±1,1	0/-	4/7,4±1,0	8/7,6±1,3
Koh (FDI)	-	8/8,3±1,2	7/8,3±1,1	8/7,6±1,0	8/7,6±1,0	8/7,5±1,2
Koh (FDS)	8/8,3±1,2	-	8/8,3±1,4	8/7,6±1,3	7/7,9±1,1	7/8,0±1,3
Koh (EDC)	7/8,3±1,1	8/8,3±1,4	-	9/8,1±1,1	9/8,0±1,3	9/7,9±1,2
Koh (Pos)	8/7,6±1,0	8/7,6±1,3	9/8,1±1,1	-	9/7,4±1,2	9/8,5±1,0
Koh (Ges.)	8/7,6±1,0	7/7,9±1,1	9/8,0±1,3	9/7,4±1,2	-	2/9,4±0,7
Koh (Besch.)	8/7,5±1,2	7/8,0±1,3	9/7,9±1,2	9/8,5±1,0	2/9,4±0,7	-

Tabelle 3.2: Power- und Kohärenzspektren von peripheren Signalen

Jedes Feld enthält 3 Zahlen in der Formatierung a/b±c. a ist der Anzahl von den 9 Probanden, die signifikante Maxima ($p < 0,05$) aufweisen, b ist die Frequenz im Bereich des Maximalwertes und c ist die Standardabweichung. Die erste Zeile zeigt die Powerspektren von FDI, FDS, EDC, Position, Bewegungsgeschwindigkeit und Beschleunigung.
In den folgenden Zeilen werden die Kohärenzen aller peripherer Signale gezeigt.

3.2.1.4 Charakteristik der Diskontinuitäten

An dieser Stelle soll der Zusammenhang von Muskelaktivität und den daraus resultierenden Bewegungen genauer betrachtet werden. Anhand von phasengetriggerten Mittelungsrechnungen lassen sich die Muster von EMG-, Positions-, Geschwindigkeits- und Beschleunigungssignalen genauer darstellen (Abbildung 3.5). Wir haben die gemessenen Signale zu den Zeitpunkten der Maxima der 8 Hz Geschwindigkeitskomponente gemittelt.

Abbildung 3.5.A zeigt das gemittelte Positionssignal für die Phase der Fingerstreckbewegung, bei der die 8 Hz Diskontinuitäten als kleine Stufen imponieren (bei der Flexion waren sie weniger prägnant). Das gemittelte Geschwindigkeitssignal zeigt alle 120 ms deutliche Ausschläge, was einer Frequenz von etwa 8 Hz entspricht (3.5.B). Das gemittelte Beschleunigungssignal imponiert durch ein asymmetrisches Profil (3.5.C), das

sich in drei aufeinander folgende Perioden unterteilen lässt. Einer Phase der Abbremsung folgen die Beschleunigung und darauf eine dritte Periode geringerer Veränderung.

Die verschiedenen Perioden der Bewegung reflektieren die Aktivität der beteiligten Muskeln. Im EMG zeigt sich Muskelaktivität zunächst im Extensor und im Anschluss mit 50 ms Verzögerung im Flexor. Die darauf folgende Muskelaktivität im Extensor imponiert nach erneuten 70 ms, was zu einem leicht asymmetrischen und alternierenden agonistisch-antagonistischem Bewegungsmuster führt.

Der mitgemessene FDS zeigte ein schlechtes Signal, da der Muskel aufgrund seiner tieferen Lage im Unterarm schwieriger abzuleiten war. Er wurde hier nicht mit aufgeführt.

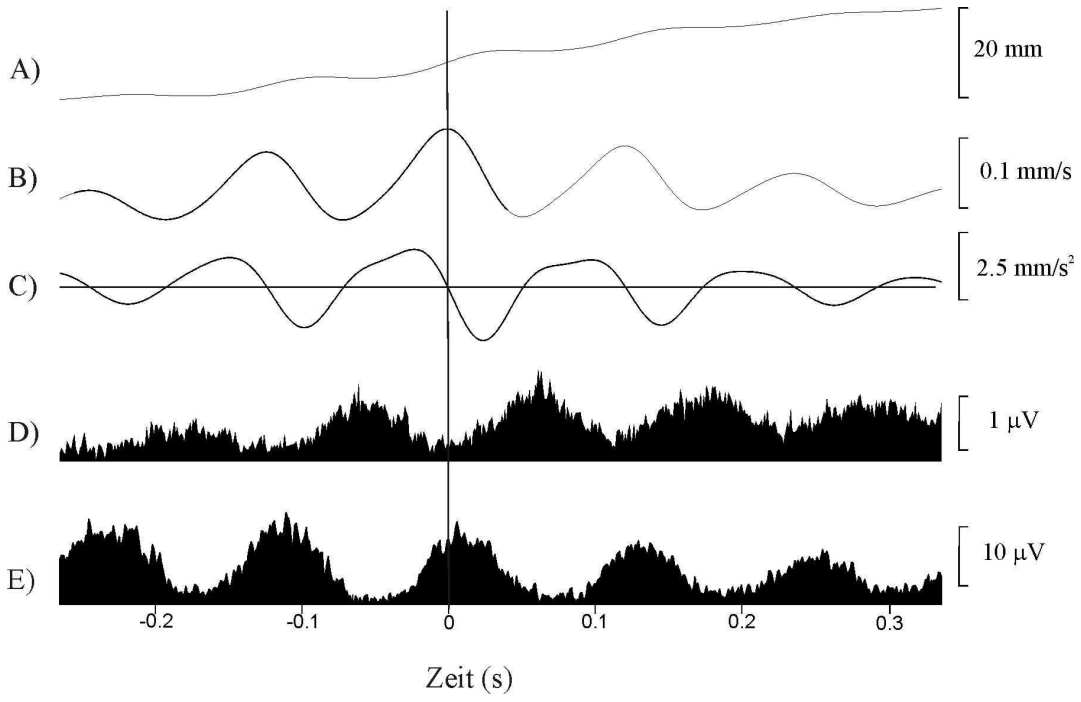


Abbildung 3.5: Phasengetriggerte Mittelungsrechnungen

Die Abbildung zeigt die Ergebnisse phasengetriggerter Mittelungsrechnungen von Position (A), Geschwindigkeit (B), Beschleunigung (C) und EMG von FDI (D) und EDC (E) während der Extensionsphase bei der LFB-sb (0,5 Hz) eines Probanden. In (A) ist der Bewegungsumfang abzusehen, er liegt bei etwas unter 2 cm für diesen Zeitausschnitt.

Die ungefilterten Rohdaten von der Bewegungs- und EMG-Messung wurden zu den Zeitpunkten, an denen die 8 Hz Geschwindigkeitskomponente am stärksten auftrat, gemittelt. So repräsentiert diese Mittelung jenen Anteil der Rohdaten, der zeitlich einhergeht mit maximalem Auftreten der 8 Hz Diskontinuitäten in der Geschwindigkeitsableitung der Fingerbewegung.

3.2.2 Zentrale Repräsentation

Die zerebro-periphere Kohärenz quantifiziert die Abhängigkeit zerebraler und peripherer Aktivität voneinander in der Frequenzdomäne.

Abbildung 3.6 zeigt am Beispiel eines Probanden, dass Bewegungs- (A) und EMG-Signal (B) bei LFB-sb der rechten Hand zu einigen Sensoren des MEG im Bereich von 6 Hz kohärent sind. Diese Sensoren liegen über dem Bereich des sensomotorischen Kortex.

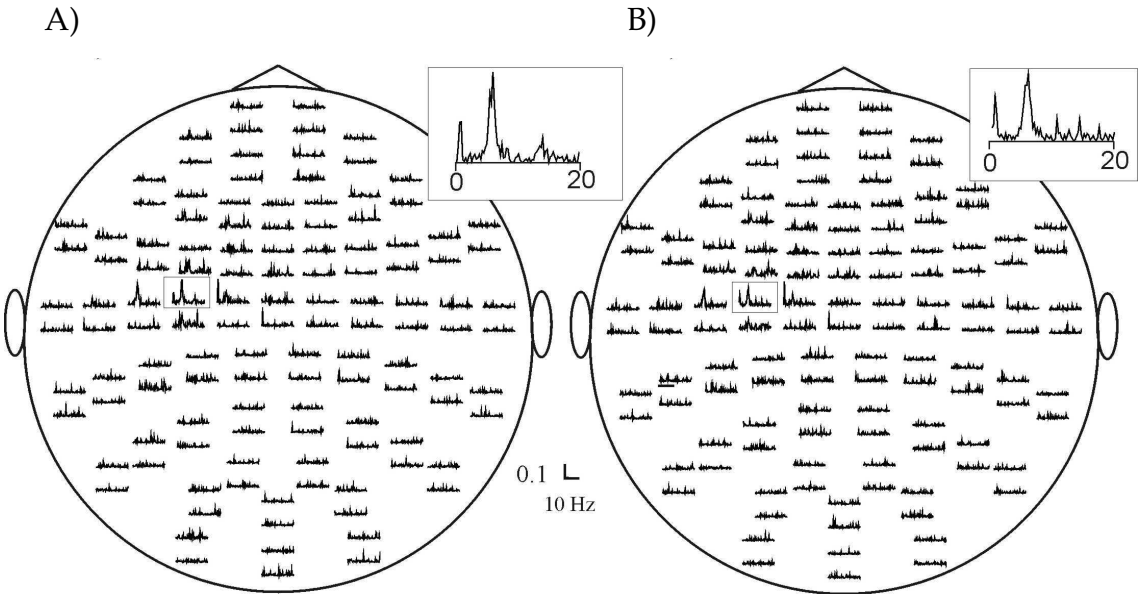


Abbildung 3.6: Zerebro-muskuläre Kohärenz auf Sensorenebene

Die Anordnung der 122 MEG- Sensoren über dem Skalp ist von oben gezeigt. Zur Orientierung sind die Nase und beide Ohren schematisch dargestellt.
(A) zeigt die zerebro-periphere Kohärenz aller MEG-Sensoren bei LFB-sb mit dem Beschleunigungssignal, (B) mit dem EMG des rechten EDC am Beispiel eines Probanden. Für jeden der Sensoren wurde die Kohärenz berechnet, die heraus vergrößerten Kästchen markieren den Sensor mit der stärksten Kohärenz. Er liegt jeweils über dem Bereich des linken sensomotorischen Kortex.

3.2.2.1 Frequenzbänder

In Tabelle 3.3 werden die Ergebnisse der Kohärenzanalyse für die einzelnen Probanden gegenüber gestellt. Es zeigte sich, dass die Frequenzbereiche maximaler Kohärenz von Proband zu Proband variieren, aber innerhalb eines Probanden bei verschiedenen Aufgaben konsistent sind.

Insgesamt stellten sich bei den peripher-peripheren und zerebro-peripheren Kohärenzrechnungen zwei dominierende Frequenzbänder oberhalb des Signifikanzniveaus dar: Das niederfrequente ca. 6 - 9 Hz Band* und das höherfrequente 15 - 35 Hz Band.

Wie zuvor beschrieben trat bei der Halteaufgabe eine signifikante zerebro-muskuläre Kohärenz nur im höheren Frequenzband auf. Die einzige Ausnahme hier bildete Proband Nummer 8, bei dem eine signifikante zerebro-muskuläre Kohärenz auch im niederfrequenten Band vorlag.

In der LFB-sb kam es im Gegensatz dazu zu signifikanter zerebro-muskulärer Kohärenz in beiden Frequenzbändern. Jedoch nur im niederfrequenten Frequenzband zeigte sich signifikante Kohärenz der Muskel- und Kortexaktivität zur Beschleunigung. Die Ausnahme hier bildete Proband Nummer 4, bei dem sich eine signifikante Kohärenz zwischen EMG und Beschleunigung auch im höherfrequenten Bereich ergab.

*Anmerkung:
An dieser Stelle und im Folgenden wird von „6 - 9 Hz“ gesprochen, da es unsere Ergebnisse präziser beschreibt als „ca. 8 Hz“. Von „ca. 8 Hz“ ist weiter die Rede, wenn allgemein von dem in der Literatur beschriebenen Phänomen gesprochen wird. Letztlich gemeint ist jedoch dasselbe.

	Halteaufgabe		LFB-sb					
Proband	ZMK		ZMK		ZBK		MBK	
1	-	22	8	23	8	-	8	-
2	-	32	8	32	7	-	8	-
3	-	27	7	27	7	-	7	-
4	-	16	6	16	6	-	7	17
5	-	19	7	18	7	-	8	-
6	-	34	6	34	6	-	6	-
7	-	28	7	28	8	-	8	-
8	7	22	6	22	6	-	6	-
9	-	23	8	22	7	-	8	-
Probandenzahl	1	9	9	9	9	-	9	1
Mittelwert	7	24,8	7	24,7	6,9	-	7,3	17
St.-Abweichung	-	5,9	0,9	6,0	0,8	-	0,9	-

Tabelle 3.3: Zerebro-muskuläre Kohärenz

Die Tabelle stellt für jeweils alle Probanden die zerebro-muskuläre Kohärenz (ZMK) bei der Halteaufgabe und LFB-sb dar. Für letztere werden auch die Kohärenz zentraler Aktivität gegen die Beschleunigung (ZBK) und muskulärer Aktivität gegen die Beschleunigung (MBK) gezeigt. Alle Kohärenzen liegen über dem 95 % Konfidenzniveau.
Unten angegeben sind die Zusammenfassung der Anzahl aller Probanden mit signifikanten Kohärenzen, der Mittelwert und die Standardabweichung.

3.2.2.2 Quellen zerebro-muskulärer Kohärenz

Die kortikalen Areale stärkster zerebro-muskulärer Kohärenz werden in Abbildung 3.7 am Beispiel eines Probanden dargestellt.

Wie oben beschrieben, liegt bei der Halteaufgabe die Quelle zerebro-muskulärer Kohärenz (15 - 35 Hz) im motorischen Handareal des kontralateralen Motorkortex, nochmals in 3.7.A gezeigt.

Bei der LFB-sb findet sich der Ursprung der Aktivität im 15 - 35 Hz Bereich ebenfalls im motorischen Handareal (B), ist von der Stärke der Kopplung her aber schwächer als bei isometrischer Kontraktion. Im niederen Frequenzband von 6 - 9 Hz lagen Quellen zerebro-muskulärer Kohärenz im kontralateralen sensomotorischen Kortex (C) und im ipsilateralen Zerebellum (D).

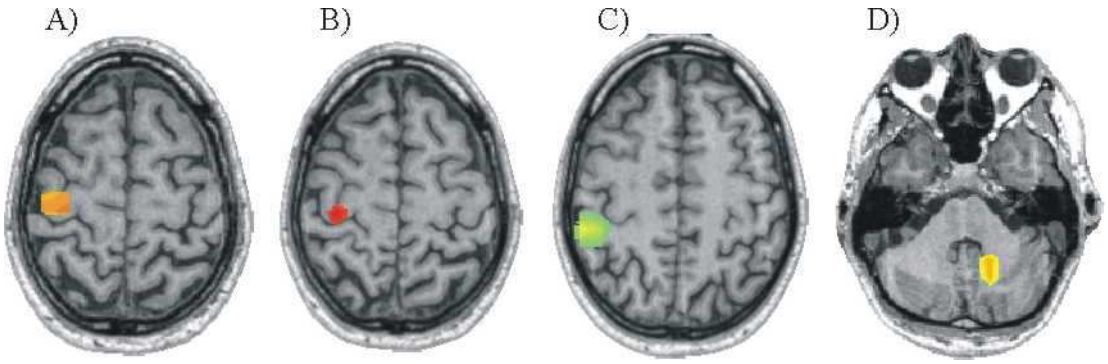


Abbildung 3.7: Zerebro-muskuläre Kohärenz mittels DICS

Gezeigt werden vier axiale MRT-Schnittbilder mit Quellen zerebro-muskulärer Kohärenz eines Probanden:
Die räumliche Verteilung der Kohärenz wurde mittels DICS bei einer Schwelle von 90 % berechnet. In allen Fällen beträgt die Kohärenz über 95 % der Konfidenz. A: Zerebro-muskuläre Kohärenz (15 - 35 Hz) bei isometrischer Halteaufgabe. B: Zerebro-muskuläre Kohärenz (15 - 35 Hz) bei LFB-sb mit Lokalisation im motorischen Handareal. C: Zerebro-muskuläre Kohärenz (6 - 9 Hz) bei LFB-sb mit sensomotorischer Quelle. D: Zerebello-muskuläre Kohärenz (6 - 9 Hz) bei LFB-sb mit ipsilateraler Quelle im Kleinhirn.

In Abbildung 3.8 werden die Gruppenergebnisse zerebro-muskulärer Kohärenz für LFB-sb anhand von SPM-Bildern zusammengefasst. Im 15 - 35 Hz Frequenzbereich stellt das motorische Handareal die dominierende Quelle dar.
Im Frequenzbereich der Diskontinuitäten präsentiert sich für die Gruppe eine sensomotorische Quelle im Bereich des Sulcus centralis, die sowohl den sensorischen als auch den motorischen Kortex einschließt. Eine Lokalisation in S1 würde afferenten Informationsfluss vom Muskel zum Gehirn repräsentieren, eine primär motorische Quelle spräche für einen efferenten Informationsfluss von M1 zum Muskel. Zur Klärung dieser Frage wurde diese Quelle mit dem „Directionality-Index“ analysiert.

A) 15 - 35 Hz

B) 6 - 9 Hz

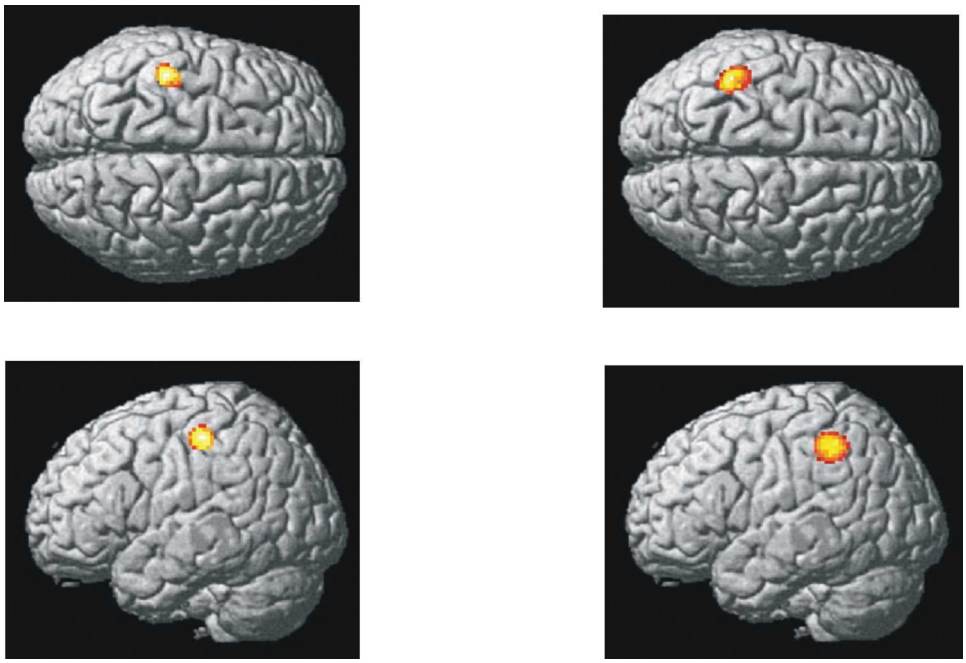


Abbildung 3.8: Gruppenergebnisse zerebro-muskulärer Kohärenz

Mittlere Lokalisationen der zerebro-muskulären Kohärenz der Gruppe bei LFB-sb auf einem mit SPM99 normierten Gehirn. A: Zerebro-muskuläre Kohärenz (15 - 35 Hz) bei LFB-sb. B: Zerebro-muskuläre Kohärenz (6 - 9 Hz)bei LFB-sb.

3.2.2.3 Kopplungsrichtung zentraler Quellen

Der „Directionality-Index“ (DI) gibt die Richtung der Kopplung und damit des Informationsflusses zwischen zwei oszillatorischen Quellen an. In Abbildung 3.9 ist zu sehen, dass der Informationsfluss postzentral (S1) im 6 - 9 Hz Bereich vom Muskel (EDCr) zum Kortex hin gerichtet ist, was einem afferenten, sensorischen Informationsgehalt entspricht. Präzentral (M1) imponiert der Informationsfluss als vom Kortex weg gerichtet. Dies repräsentiert eine oszillatorische Ansteuerung des Muskels (EDCr) durch den Motorkortex im Bereich von 6 - 9 Hz. Der DI von S1 (0,2) und M1 (-0,16) zum EMG ist signifikant verschieden ($P < 0,01$, Wilcoxon Test; Tabelle 3.4).

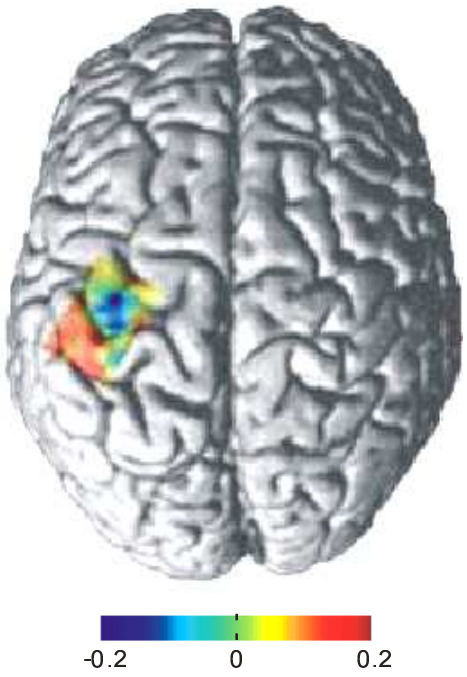


Abbildung 3.9: Richtung der zerebro-muskulären Kopplung (DI)

Dargestellt ist die Richtung der zerebro-muskulären Kopplung im Bereich von 6 - 9 Hz für alle Probanden. Blaue Farbe repräsentiert efferente, rote afferente Kopplung. Der „Directionality-Index" zwischen kortikaler und muskulärer Aktivität wurde für jeden Probanden auf einem Raster mit einer räumlichen Auflösung von 5 mm berechnet, welches den sensomotorischen Kortex bedeckt. Das gezeigte Gruppenergebnis wurde mit SPM99 ermittelt.

Mit dem DI wurde auch die Kopplungsrichtung zwischen Zerebellum und EMG bestimmt. Es stellte sich eine überwiegend vom Muskel zum Kleinhirn gerichtete Kopplung heraus. Der Synchronisationsindex ρ erwies sich sowohl für Kopplung M1-EMG ($\rho = 0.17$, $P < 0.05$) als auch S1-EMG ($\rho = 0.15$, $P < 0.05$) als signifikant.

In Tabelle 3.4 werden die Ergebnisse der zerebro-muskulären Kopplungen für alle Probanden zusammengefasst.

	M1	S1	Zerebellum
DI	- 0,16	0,2	0,17
ρ	0,17	0,15	0,2
n	8	9	7

Tabelle 3.4: Zusammenfassung der zerebro-muskulären Kopplungen

Die Eigenschaften der Verbindungen vom rechten M. extensor digitorum communis zum kontralateralen primären Motorkortex (M1), primären sensorischen Kortex (S1) und zum ipsilateralen Zerebellum sind durch 3 Zahlen charakterisiert:
Directionality-Index (DI), Synchronisationsindex (ρ), Zahl der Probanden (n) mit selbem Vorzeichen des DI wie der Mittelwert (dominante Kopplungsrichtung).
Ein positiver DI korrespondiert mit Kopplungsrichtung vom Muskel zum Gehirn.

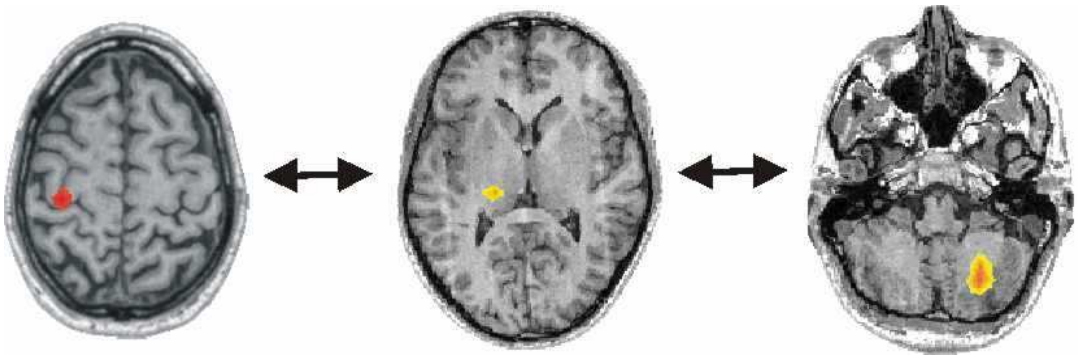
3.2.2.4 Zerebo-zerebrale Kopplung

Im Anschluss untersuchten wir ausgehend von M1 als Referenzregion, ob die zerebral-oszillatorischen Quellen untereinander funktionell gekoppelt sind. Abbildung 3.10.A zeigt am Beispiel eines Probanden bei 6 - 9 Hz kohärente Quellen. Ausgehend von M1 stellen sich der Thalamus und das zur Bewegungsseite ipsilaterale Kleinhirn dar. Mit Hilfe des DI konnte auch hier die Richtung des Informationsflusses bestimmt werden. Dieser breitet sich vom Kleinhirn in Richtung Thalamus und von dort weiter zum Kortex aus. Außerdem besteht eine Kopplung von M1 in Richtung Thalamus und von dort zurück zum Kortex, unter Umgehung des Zerebellums (3.10B).
In Tabelle 3.5 werden die Talairach-Koordinaten identifizierter Hirnareale für jeden Probanden gezeigt, Tabelle 3.6 präsentiert eine Zusammenfassung der Stärke (ρ) und Richtung (DI) zerebro-zerebraler Kopplungen. Als Gesamtergebnis für die Gruppe ergab sich ein mit 6 - 9 Hz oszillierendes zentrales Netzwerk mit einer dominierenden Kopplungsrichtung ausgehend vom Zerebellum zum Thalamus, zum prämotorischen Kortex, weiter zum Motorkortex und von dort wieder zum Zerebellum. Abbildung 3.10.B illustriert diese resultierende zerebello-thalamo-kortikale Schleife. Hierbei soll erwähnt werden, dass das Kleinhirn weniger gut von den MEG-Sensoren bedeckt wird

als die kortikalen Areale. Dies bedeutet eine geringere Genauigkeit bei der Lokalisation zerebellärer Quellen.

Zusammenfassend mit der weiter oben beschriebenen zerebro-muskulären Kopplung von M1 zum Muskel und die muskulo-zerebelläre Kopplung vom Muskel zum Zerebellum präsentiert sich folgendes Ergebnis. Das Zerebellum erhält als zentrale Anlaufstelle sowohl sensorische Informationen aus der Peripherie als auch motorische Informationen aus M1. Vom Zerebellum werden Informationen zum Thalamus, von dort in den prämotorischen Kortex und dann weiter zu M1 weitergegeben. M1 produziert ein efferentes Motorkommando zum Muskel (und Zerebellum u. Thalamus), Folge sind die beschriebenen ca. 8 Hz Bewegungsdiskontinuitäten.

A)



B)

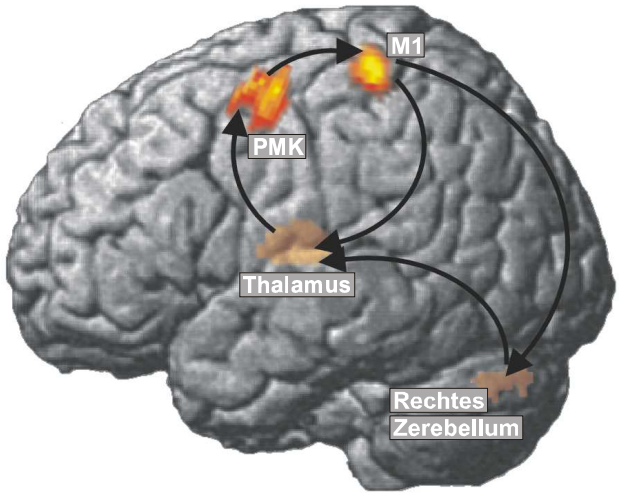


Abbildung 3.10: Zerebello-thalamo-kortikales Netzwerk (6-9 Hz)

A: Zerebro-zerebrale Kohärenz am Beispiel eines Probanden mit Quellen in M1, Thalamus und Zerebellum.
B: Zerebello-thalamo-kortikales Netzwerk: Die Quellen stellen das Gruppenergebnis zerebro-zerebraler Kohärenzrechnungen dar. Die Richtung der Kopplung der einzelnen Quellen wurde über den DI ermittelt. Die ipsilateral zur Fingerbewegung gelegene Quelle in der rechten Kleinhirnhemisphäre koppelt mit dem linken Thalamus mit vorangehender zerebellärer Aktivität. Der Thalamus koppelt mit dem prämotorischen Kortex (PMK) und dieser mit dem primären Motorkortex (M1). Die Aktivität in M1 geht der im Thalamus und Zerebellum voraus. Der Übersicht halber nicht dargestellt ist die Kopplung mit den peripheren Signalen (EMG, Bewegung).

Proband	Motorkortex (Halteaufg.)	Motorkortex (LFB-sb)	Sensomotor. Kortex (LFB-sb)	Thalamus (LFB-sb)	Zerebellum (LFB-sb)
Mittelwert	-31 -26 55	-35 -27 53	-41 -41 50	-14 -26 7	22 -73 -43
1	-37 -23 53	-33 -24 56	-46 -38 51	-17 -25 0	23 -77 -45
2	-31 -22 55	-29 -30 54	-43 -37 51	-	-
3	-27 -24 56	-29 -26 51	-46 -37 52	-11 -30 2	34 -64 -44
4	-23 -30 58	-48 -27 51	-47 -48 51	-13 -25 2	29 -60 -45
5	-41 -23 51	-45 -26 50	-39 -42 51	-22 -34 7	27 -73 -47
6	-28 -28 55	-29 -28 53	-41 -38 51	-14 -23 15	28 -70 -47
7	-34 -26 53	-37 -26 56	-41 -39 47	-7 -10 2	13 -83 -45
8	-29 -27 55	-31 -26 54	-40 -46 51	-14 -34 10	5 -80 -36
9	-30 -28 57	-33 -29 52	-29 -42 45	-17 -30 15	17 -79 -37

Tabelle 3.5: Die Talairach-Koordinaten der identifizierten Areale

Die Talairach-Koordinaten beteiligter Hirnareale wurden mittels DICS und SPM ermittelt. Die Koordinaten der motorischen Areale (Spalte 2 und 3), die bei Halteaufgabe und LFB-sb im 15 - 35 Hz Frequenband kohärent sind, liegen nahe beieinander. Die Koordinaten des 6 - 9 Hz Frequenzbandes bei LFB-sb liegen im Bereich des sensomotorischen Kortex (Spalte 4). In diesem Frequenzband liegen auch kohärente Aktivierungen im kontralateralen Thalamus und ipsilateralen Zerebellum vor (Spalte 5 und 6).

Von	M1	PMK	Thalamus	Zerebellum
nach				
M1	-	0,29	0,17	0,17
PMK	0,24/6	-	0,17	0,16
Thalamus	-0,32/6	0,25/6	-	0,18
Zerebellum	-0,15/6	0,10/3	0,28/7	-

Tabelle 3.6: Zusammenfassung zerebraler Kopplungen

Die Kopplungsstärke zwischen den Hirnarealen wird durch den mittleren Synchronisationsindex ρ oberhalb der Diagonalen quantifiziert.
Die Felder unterhalb der Diagonalen zeigen den mittleren DI und die Zahl der Probanden mit demselben Vorzeichen des DI wie der mittlere DI (hier dominante Richtung der Kopplung).

3.3 Abhängigkeit von der visuellen Information

Die oben aufgeführten Ergebnisse beziehen sich ausschließlich auf die Bedingung LFB-sb. Im letzten Analyseschritt untersuchten wir Power und Kohärenzen der identifizierten Quellen auch für die anderen experimentellen Bedingungen (LFB-vg, LFB-rk). Wichtig zu bemerken ist hier zunächst, dass die zentralen und peripheren Oszillationen im 6 - 9 Hz Band durchweg bei allen 3 Bedingungen zu sehen sind.

Im EMG zeigte sich für die Stärke der 6 - 9 Hz Oszillationen, dass ihre mittlere Amplitude A am kleinsten bei LFB-rk, größer bei LFB-vg und am größten bei LFB-sb ist. Somit fällt eine Zunahme der Amplitude bei Abnahme der verfügbaren visuellen Information auf (A (LFB-rk) < A (LFB-vg) < A (LFB-sb)).

Die gleiche Tendenz stellt sich bei 6 Probanden bei der sensomotorischen Aktivität im Bereich von 6 - 9 Hz dar: A (LFB-rk) < A (LFB-vg) < A (LFB-sb), ebenso bei der sensomotorisch-muskulären Kopplungsstärke ρ (5 von 9 Probanden), wovon bei 4 von 9 Probanden der Unterschied signifikant wurde: ρ (LFB-rk) < ρ (LFB-vg) < ρ (LFB-sb).

Auch die Aktivität des Kleinhirns im 6 - 9 Hz Bereich verhält sich ähnlich. 7 von 9 Probanden weisen eine Zunahme der Aktivität mit Abnahme visueller Informationen auf: A (LFB-rk) < A (LFB-vg) < A (LFB-sb).

Ebenso nimmt die Kopplungsstärke ρ zwischen Kleinhirn und Thalamus bei 6 Probanden zu: ρ (LFB-rk) < ρ (LFB-vg) < ρ (LFB-rk).

Abbildung 3.11 illustriert den Effekt von visueller Führung und Rückkopplung auf die Amplitude und Synchronisation. Im Allgemeinen imponiert eine Zunahme der Amplitude bei Abnahme visueller Information. Bei der Synchronisation zeigt sich eine Zunahme zwischen Zerebellum und Thalamus und eine Abnahme zwischen M1 und dem prämotorischen Kortex bei

Abnahme der visuellen Information, alle übrigen Veränderungen sind nicht signifikant.

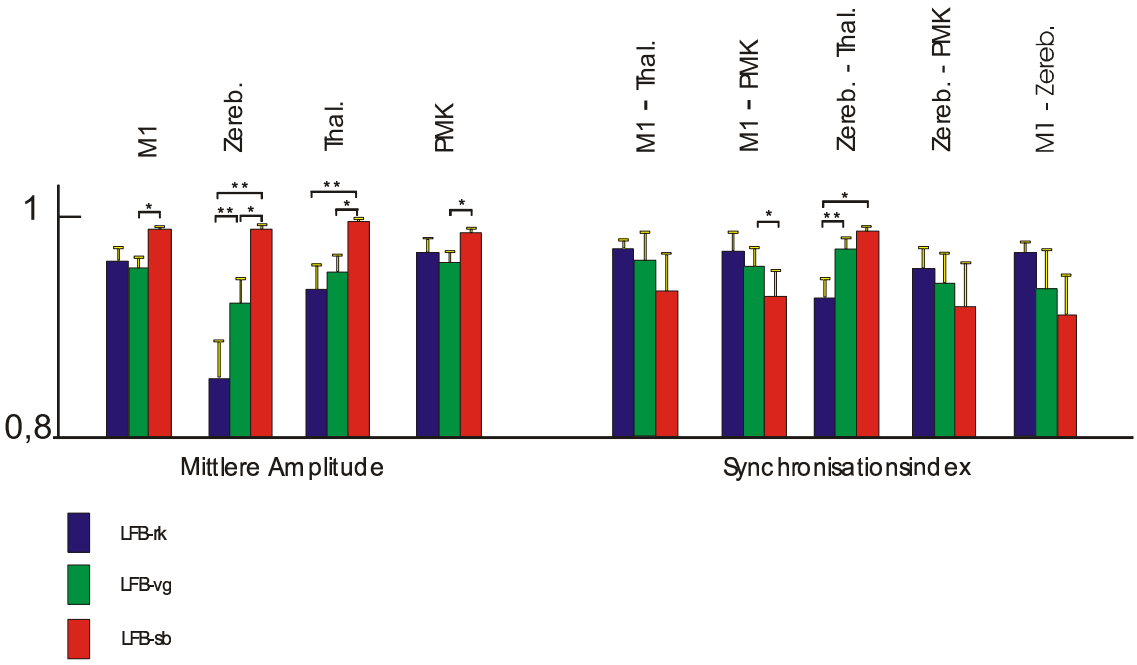


Abbildung 3.11: Der Effekt visueller Rückkopplung und Führung

Die Balken zeigen die mittlere Amplitude (linke Gruppe der Balken) und den mittleren Synchronisationsindex (rechte Gruppe der Balken) der 6 - 9 Hz Oszillationen aller Probanden für die drei Konditionen von M1, Zerebellum (Zereb.), Thalamus und prämotorischem Kortex (PMK). Die Werte wurden unter Berücksichtigung der Höchstwerte bei den verschiedenen Konditionen für jeden Probanden normalisiert. Signifikante Unterschiede zwischen den Konditionen wurden (für die Mittelwerte aller Probanden) mit einem Stern markiert (Wilcoxon Test, *: $p<0.05$, **: $p<0.01$).

4 Diskussion

Mit der Berechnung zerebro-muskulärer Kohärenzen konnten wir zerebrale oszillierende Quellen in den Frequenzbereichen von 6 - 9 Hz und 15 - 35 Hz bei langsamen Fingerbewegungen finden. Hiervon ist nur die 6 - 9 Hz Komponente in den Geschwindigkeits- und Beschleunigungssignalen als Korrelat der Diskontinuitäten repräsentiert. Die Quellen zerebro-muskulärer Kohärenz (6 - 9 Hz) involvieren den primären sensorischen und den primären motorischen Kortex der zur Bewegung kontralateralen Hemisphäre und das ipsilaterale Zerebellum. Zerebro-zerebrale Kohärenzberechnungen ergaben ein zerebello-thalamo-kortikales Netzwerk als zentralen Ursprung der 6 - 9 Hz Oszillationen, die die beschriebenen Diskontinuitäten erzeugen. Beim Vergleich der drei Bewegungsbedingungen LFB-rk, -vg und -sb zeigten sich ein Rückgang der zerebralen und peripheren Oszillationen und deren Kopplung bei Zunahme der verfügbaren visuellen Information.
Die kohärente Quelle im 15 - 35 Hz Bereich fand sich im primären motorischen Kortex der kontralateralen Hemisphäre.

4.1 Periphere Aktivität

Unter Einsatz von EMG- und Bewegungsmessungen haben wir die ca. 8 Hz Diskontinuitäten bei langsamen Fingerbewegungen dokumentieren können. Das Muster alternierender Muskelaktivität und das asymmetrische Beschleunigungsprofil lassen nicht daran zweifeln, dass es sich um die gleichen Diskontinuitäten handelt, die Vallbo und Wessberg 1993 in ihren Untersuchungen beschrieben haben (Vallbo und Wessberg 1993). Auch wir konnten ein triphasisches Beschleunigungsprofil mit einer Beschleunigungsphase, einer längeren Abbremsungsphase und einer Phase

geringer oder keiner Änderung der Geschwindigkeit zeigen. Solch asymmetrische Muster mit Beschleunigung und folgender längerer Abbremsungsphase sind bekannt von Präzisionsbewegungen der Finger und wurden mit aktiven Kontrollmechanismen in Verbindung gebracht (Jeannerod 1988). Zu erklären ist dieses Muster durch asymmetrische Ansteuerung der beteiligten Muskeln, auf die Aktivierung des Extensors folgt der Flexor nach 50 ms, dann folgt wieder der Flexor nach 70 ms. Das Phänomen der Diskontinuitäten wurde von Vallbo und Wessberg (1993) bei verschiedenen Messungen als stabil beschrieben, mit geringer intraindividueller, aber größerer interindividueller Variabilität (in Stärke und Frequenz). Die Diskontinuitäten treten sowohl mit als auch ohne visuelle Kontrolle auf (Vallbo und Wessberg 1993; McAuley et al. 1999a), was auch wir mit unseren drei Abstufungen visueller Informationen (-rk, -vg, -sb) dokumentieren konnten. Allerdings war hier ein quantitativer Unterschied zu sehen, mit abnehmender Amplitude der Diskontinuitäten unter Zunahme der visuellen Kontrolle. Auch die Geschwindigkeit der ausgeführten langsamen Fingerbewegungen war nach Vallbo und Wessberg kein Faktor, der mit dem Auftreten von Diskontinuitäten zusammenhing. Es zeigte sich jedoch eine größere Amplitude bei zunehmender Geschwindigkeit bei Vallbo und Wessberg (1993). Die ca. 8 Hz Diskontinuitäten werden nicht durch Training verändert, und sie lassen sich nicht willkürlich unterdrücken (Vallbo und Wessberg 1993). In unserer Studie wie auch bei Vallbo und Wessberg (1993) waren die Diskontinuitäten besser in der Extensions- als in der Flexionsphase zu sehen. Auch Bewegung gegen erhöhten Widerstand und Kokontraktionen lassen die ca. 8 Hz Komponente nicht verschwinden (Vallbo und Wessberg 1993). Die von uns gemessenen Kohärenzen zwischen dem Beschleunigungssignal des bewegten Fingers und den beteiligten Muskeln im Bereich von 6 - 9 Hz bestätigten, dass die Diskontinuitäten das Resultat muskulärer Aktivität in diesem Frequenzbereich sind. Ebenso konnten wir eine deutliche muskulo-muskuläre Kohärenz unter den beteiligten Muskeln feststellen. Die verschiedenen Muskeln unterliegen

demnach einer gemeinsamen Modulation von 6 - 9 Hz oszillatorischer Aktivität, die sich aus einer zentralen Ansteuerung ergibt (Farmer et al. 1993). Es liegt nahe anzunehmen, dass die von uns gemessenen 6 - 9 Hz Oszillationen auf den selben zentralen Ursprung zurückzuführen sind, wie die zuvor beschriebenen Diskontinuitäten bei Bewegungen von Finger, Handgelenk, Ellenbogen und Augen.

Zusätzlich zur peripheren Aktivität im Frequenzbereich von 6 - 9 Hz konnten wir in den Powerspektren der EMG einen weiteren Gipfel im Bereich von 15 - 35 Hz ausmachen. Die oszillatorische Aktivität in diesem Bereich zeigt jedoch keine Kohärenz zur Beschleunigung, äußert sich also nicht wie die 6 - 9 Hz Oszillationen in Diskontinuitäten. 15 - 35 Hz Oszillationen sind bekannt bei isometrischen Kontraktionen. Hier konnte in verschiedenen Studien eine gemeinsame Modulation von motorischen Einheiten im 15 - 35 Hz Bereich bei isometrischen Kontraktionen (Farmer et al. 1993; Conway et al. 1995; Halliday et al. 1999; Kilner et al. 1999) gezeigt werden. Auch wir konnten bei der isometrischen Halteaufgabe periphere Oszillationen im 15 - 35 Hz Bereich bestätigen.

Abschließend lassen sich die Erkenntnisse aus der isolierten Betrachtung der peripheren Aktivität wie folgt zusammenfassen. Bei langsamen Fingerbewegungen zeigten sich Diskontinuitäten im 6 - 9 Hz Bereich, die auf die muskuläre Aktivität in diesem Bereich zurückzuführen sind. Die beteiligten Muskeln werden durch eine gemeinsame Ansteuerung moduliert, die an dieser Stelle schon auf einen zentralen Ursprung schließen lässt. Die 6 - 9 Hz Aktivität weist eine quantitative Abhängigkeit von Geschwindigkeit und visueller Information auf. Weniger visuelle Information und eine höhere Geschwindigkeit resultieren in einer größeren Amplitude der Diskontinuitäten. Diskontinuitäten in diesem Frequenzbereich sind kein lokales Phänomen, sondern treten auch bei Bewegungen im Hand- und Ellenbogengelenk sowie der Augen auf. Dies muss ebenfalls als ein Hinweis auf ihre zentrale Genese gewertet werden.

4.2 Zentraler Ursprung

Die Antwort auf die Frage nach der Herkunft der ca. 8 Hz Diskontinuitäten bei langsamen Fingerbewegungen ergab sich durch die Berechnung zerebro-peripherer und zerebro-zerebraler Kohärenzen. Hier gelang unter Einsatz der Magnetenzephalographie zum ersten Mal der Nachweis zentraler Korrelate der Diskontinuitäten bei langsamen Fingerbewegungen im Bereich von 6 - 9 Hz (Gross et al. 2002). Ebenso konnten wir zeigen, dass von M1 erzeugte 15 - 35 Hz Oszillationen zum Muskel nicht nur bei isometrischen Kontraktionen auftreten (Farmer et al. 1993; Conway et al. 1995; Salenius et al. 1997; Marsden et al. 1999; Brown 2000; Gross et al. 2000), sondern auch bei Bewegungen.

Im 6 - 9 Hz Bereich stellte sich zwischen den Muskeln bzw. den Bewegungssignalen und dem sensomotorischen Kortex eine signifikante Kohärenz dar. Zur weiteren Analyse untersuchten wir die Richtung der zerebro-muskulären Kopplung mit dem DI. Hierdurch wurde deutlich, dass die auf den ersten Blick anatomisch nicht klar zuzuordnende Quelle sich aus einer postzentralen afferenten und einer präzentralen efferenten Quelle zusammensetzt. So zeigte sich im 6 - 9 Hz Band eine zerebro-muskuläre Kopplung vom Muskel zu S1 und eine von M1 zum Muskel. Somit erzeugt 6 - 9 Hz Aktivität im Handareal des primären Motorkortex ein Motorkommando, das die diskontinuierlichen langsamen Fingerbewegungen zur Folge hat. Die peripher-zerebrale Kopplung zu S1 repräsentiert die Registrierung derselben im afferenten sensorischen Teil des Nervensystems.

Im 6 - 9 Hz Bereich war weiter bei 7 von 9 Probanden eine signifikante zerebello-muskuläre Kohärenz zu finden. Mit dem DI konnte die zum Muskel ipsilaterale Quelle im Kleinhirn als afferent identifiziert werden. Es ist anzunehmen, dass diese Kopplung den Fluss sensorischer propriozeptiver

Informationen zum Kleinhirn repräsentiert, die durch Bewegung und Diskontinuitäten erzeugt werden.
Die Kohärenzen im höheren Frequenzbereich (15 - 35 Hz) vom kontralateralen primären motorischen Kortex zum Muskel repräsentieren ein zweites Motorkommando, das bei langsamen Fingerbewegungen vorliegt. Dies ist unseres Wissens der erste Nachweis zerebro-muskulärer Kopplung bei Bewegungen in diesem Frequenzbereich. Die Ähnlichkeit in Lokalisation und Frequenz lässt vermuten, dass die Modulation der Feuerrate motorischer Einheiten bei laufenden Bewegungen teilweise denselben Mechanismen folgt wie bei der isometrischen Bedingungen. Es ist möglich, dass es sich hierbei um das Korrelat eines von Vallbo und Wessberg (1993) vermuteten Kommandomuster handelt, mit dem ein Halten der Position während der Perioden geringer oder keiner Geschwindigkeit erzielt wird. Es wurde auch vorgeschlagen, es repräsentiere die Selektion und Integration relevanter Nervenzellverbände, die zur Kontrolle der Muskeln bei einer gestellten Aufgabe benötigt werden (Brown 2000).

4.3 Zerebello-thalamo-kortikale Oszillationen

Die Quelle im kontralateralen primären Motorkortex wurde zur Untersuchung weiterer Kopplungen im 6 - 9 Hz Bereich innerhalb des Hirns als Referenz verwendet. Auf diese Weise ließen sich mittels zerebro-zerebraler Kohärenzrechnung die weiteren Quellen im kontralateralen prämotorischen Kortex, Thalamus und ipsilateralen Zerebellum identifizieren. Alle zentralen Quellen zeigten untereinander eine signifikante Phasensynchronisation.
Die dominierende Kopplungsrichtung der zentralen Quellen untereinander ergab eine Schleife ausgehend vom ipsilateralen Zerebellum zum kontralateralen Thalamus, weiter zum prämotorischen Kortex, von dort zu M1 und wieder zum Zerebellum.

Diese zerebello-thalamo-kortikale Quellen bildeten ein zentral oszillierendes Netzwerk. So moduliert der Motorkortex neben den spinalen Motorneuronen die oszillatorische Aktivität im Kleinhirn, was wahrscheinlich die Efferenzkopie repräsentiert. Das Zerebellum, das neben der Verbindung aus M1 auch sensorische Informationen aus der Peripherie erhält, moduliert seinerseits den kontralateralen Thalamus. Der Thalamus nun, der auch direkt von M1 beeinflusst wird, moduliert den prämotorischen Kortex, dieser wiederum M1. Das intermittierende 6 - 9 Hz Motorkommando vom primären Motorkortex zum Muskel ist somit in einer zerebello-thalamo-kortikalen Schleife repräsentiert und wird dort wahrscheinlich generiert. Es ist ursächlich für das beschriebene diskontinuierliche Bewegungsmuster verantwortlich. Dem Zerebellum scheint eine zentrale Bedeutung zuzufallen. Einerseits erhält es afferente Informationen aus der Peripherie, andererseits verfügt es mit der Efferenzkopie über eine Kopie des efferenten Motorkommandos.

4.4 Exkurs: Das Zerebellum

Das Zerebellum imponierte bei unserer Untersuchung als Quelle von sowohl zerebro-muskulärer als auch zerebro-zerebraler (d.h. zerebello-zerebraler und zerebro-zerebellärer) Kohärenzen im Bereich von 6 - 9 Hz.

Anatomisch betrachtet erhält das Zerebellum Afferenzen über zwei Fasersysteme, zum einen über die Moosfasern aus Hirnstamm und Rückenmark, zum anderen über die Kletterfasern aus der unteren Olive. Über die Moosfasern gelangen u.a. propriozeptive Informationen aus Muskeln, Sehnen und Gelenken ins Kleinhirn, über die Kletterfasern verfügt es über den Inhalt des efferenten Motorkommandos, dass von M1 zu den Muskeln geleitet wird (M1 à N. ruber à untere Olive à Zerebellum). Der Tractus cerebellothalamicus ist eine efferente Faserverbindung des Kleinhirns zum Thalamus, der eine Einflussnahme des Kleinhirns auf die motorische Kontrolle

ermöglicht (Zerebellum à Thalamus à Motorkortex). So sind anatomisch die Grundvoraussetzungen gegeben, dass das Zerebellum einerseits über Position von Rumpf und Extremitäten und motorische Aktivität der Großhirnrinde informiert ist, andererseits aber auch direkten Einfluss auf das motorische Geschehen nehmen kann (Leonhardt und Lange 1987; Zilles 1987).
In der Literatur werden zwei wichtige Aufgaben des Kleinhirns für die Motorik diskutiert, die für die Interpretation unserer Messdaten von Bedeutung sind. Zum einen dient es der Optimierung und Korrektur von Bewegungen unter Integration sensorischer Informationen. Als zweites spielt es eine entscheidende Rolle für korrekte zeitliche Ausführung von Bewegungen.

4.4.1 Integration sensorischer Informationen

Eine Reihe von Studien berichtet über die Wichtigkeit des Kleinhirns für die Integration sensorischer Informationen zur Optimierung und Korrektur ablaufender Bewegungen. So konnte gezeigt werden, dass Bewegungsparameter wie Geschwindigkeit, Richtung und Bewegungsfehler in dem Entladungsmuster („complex spikes“, „simple spikes“) der Purkinje-Zellen kodiert werden (Mano und Yamamoto 1980; Fu et al. 1997; Ebner 1998; Kitazawa et al. 1998; Coltz et al. 1999; Coltz et al. 2000). Die Purkinje-Zellen liegen im zerebellären Kortex und stellen den Zielpunkt der afferenten Moos- und Kletterfasern dar. Ihre Axone bilden das einzige efferente Fasersystem der Kleinhirnrinde. Sie enden in den Kleinhirnkernen, von wo aus Verbindungen u.a. über den Tractus cerebellothalamicus zum Thalamus bestehen. In Studien mit funktioneller Bildgebung konnte eine zerebelläre Aktivierung während visueller Folgeaufgaben gemessen werden (Jueptner et al. 1996; Jueptner et al. 1997). Weiter ist es für die Kontrolle der Hand-Augen-Koordination wichtig (Miall et al. 2000). Ein weiterer Hinweis auf die Bedeutung des Kleinhirns ist, dass beim Affen die visuo-motorische Kontrolle erhalten bleibt, wenn die Verbindungen zwischen sensorischen und motorischen Arealen zerstört sind,

jedoch aber versagt, sobald die Efferenzen aus dem Zerebellum unterbrochen sind (Glickstein et al. 1998). Hieraus lässt sich auf einen funktionellen Beitrag des Kleinhirns im Sinne von Überwachen, Korrigieren und Optimieren während kontinuierlichen Bewegungen schließen, und zwar unter Verwendung sensorischer Informationen (Jueptner und Weiller 1998; Wolpert 1998). Nichtsdestotrotz, auch ohne sensorischen Informationszufluss zeigt das Zerebellum eine bewegungsassoziierte Aktivierung, was die bedeutende Rolle für die Motorik bekräftigt (Weeks 1999). Weiter unterstützen diverse Studien, die einen direkten Einfluss des Kleinhirns auf die EMG-Aktivität nachweisen, die Behauptung, das Zerebellum wäre erforderlich für die erfolgreiche Kontrolle von Stärke und zeitlichem Verlauf der Agonisten- und Antagonisten-Aktivität. Ein im Tierversuch gekühlter Nucleus dentatus des Kleinhirns verändert das Beschleunigungs-/Abbremsungsprofil bei schnellen, gezielten Bewegungen (Flament und Hore 1986; Hore und Flament 1986). Transkranielle Magnetstimulation (TMS) über dem motorischen Kortex beeinflusst innerhalb des bekannten triphasischen EMG-Musters bei ballistischen Bewegungen nur den Agonisten, jedoch nicht den Antagonisten (MacKinnon et al. 2000). So vermuteten MacKinnon und Rothwell eine Initiation des Antagonisten durch das Kleinhirn. Topka et al. (1999) führten eine repetetive TMS über dem Motorkortex bei ballistischen Bewegungen aus. Das Ergebnis war ein Tremor bei Zielbewegungen (wie bei so genanntem zerebellären Tremor), passend zu einer Fehlsteuerung des Antagonisten bei dem Versuch, die Extremität in der Endposition zu stabilisieren. Erklären lässt sich dieses Ergebnis mit einer Unterbrechung des zerebellären Informationsflusses zum motorischen Kortex.

Zusammenfassend gilt es festzuhalten, dass neurophysiologische Untersuchungen sowie Läsions- und funktionelle Bildgebungsstudien die große Bedeutung des Kleinhirns für sensorisch gesteuerte und flüssig ausgeführte Bewegungen unterstützen. Dies betrifft das Kleinhirn als Teil zerebello-thalamo-kortikaler (Horne und Butler 1995) und zerebello-pontino-kortikaler (Schwarz und Thier 1999) neuronaler Verschaltungen.

4.4.2 Zeitliche Organisation von Bewegung

Die große Bedeutung des Zerebellums für die zeitliche Koordination von Bewegungen beleuchten weitere Studien. Sie zeigten eine synchrone Aktivität von etwa 10 Hz im olivo-zerebellären System anästhesierter und wacher Ratten (Llinas und Welsh 1993; Sugihara et al. 1995; Welsh et al. 1995; Wylie et al. 1995; Lang et al. 1996; Lang et al. 1997; Lang et al. 1999). Es bleibt jedoch zu erwähnen, dass Keating und Thach keine rhythmische Aktivität in diesem System finden konnten (Keating und Thach 1995; Keating und Thach 1997). Die oszillatorische Aktivität von ca. 10 Hz innerhalb des olivo-zerebellären Systems wird als eine Art „innere Uhr“ diskutiert, die für die zeitliche Kontrolle von Bewegungsabläufen erforderlich ist (Ivry 1996; Welsh und Llinas 1997). Ein solche Uhr könnte den Takt gerade selbstbestimmter, nicht visuell geführter Bewegungen vorgeben. Die Neigung des motorischen Systems, die Dauer von Bewegungen konstant zu halten, scheint ein effektiver Mechanismus der Bewegungskontrolle zu sein (Freund und Budingen 1978). Welsh und Llinás (1997) sehen in ihrer Übersichtsarbeit die untere Olive bzw. das olivo-zerebelläre System als Ursprung intermittierender Motorkontrolle. Im Tierversuch demonstrierten sie zuvor bei Ratten eine bewegungsassoziierte 6 - 8 Hz Aktivität in der unteren Olive, die die Aktivität zerebellärer Purkinjezellpopulationen moduliert (Welsh et al. 1995). Welsh und Llinás erörtern die Erfordernisse intermittierender Motorkontrolle und sehen in ihr eine Notwendigkeit, die Dimensionalität der Motorkontrolle herabzusetzen. Intermittierende (nicht-kontinuierliche) Motorkontrolle würde im Vergleich zu kontinuierlicher Kontrolle die zeitliche Auflösung der Bewegungsteuerung reduzieren. Dies wäre somit eine effiziente Strategie, Rechenkapazität einzusparen und so das sensomotorische System vor einer Überflutung an zu verarbeitenden Informationen zu bewahren. Auch die Notwendigkeit einer robusten Kontrollschleife verlangt, vor allem hinsichtlich der

Verzögerungszeiten im motorischen und sensorischen System, nach intermittierender motorischer Kontrolle. Neben der zeitlichen schreiben Welsh und Llinás der unteren Olive auch eine Ökonomisierung in der räumlichen Dimension von Bewegung zu. Elektrotonisches Koppeln und Entkoppeln olivärer Nervenzellverbände läge der räumlichen Verteilung von synergistischer Muskelaktivität zugrunde. Dies resultiere in einer zentralen Ansteuerung synergistischer Muskelkollektive anstatt einzelner Muskeln. Zusammenfassend sprechen sie von der olivären Vereinfachung der Motorkontrolle, in Englisch „olivary simplification of motor control".
Ferner demonstrieren auch Studien mit funktionellen Bildgebungsverfahren eine Rolle des Kleinhirns bei der zeitlichen Koordination von Bewegungsabläufen. Zerebelläre Aktivierung zeigen Rao et al. (1997) bei selbstbestimmten und extern hervorgerufenen Finger-Tipp-Bewegungen, Kawashima et al. (2000) bei aus dem Gedächtnis ausgeführten Fingerbewegungen und Penhune et al. (1998) bei reproduzierten komplexen Rhythmen.

4.5 Ursprung und funktionelle Bedeutung

4.5.1 Fundamentale Frequenz

Die Identifizierung der zerebello-thalamo-kortikalen Schleife als oszillierendes Netzwerk und zentrales Korrelat der ca. 8 Hz Diskontinuitäten bei langsamen Fingerbewegungen und die Ähnlichkeit mit der 10 Hz Aktivität im olivo-zerebellären System legt die Vermutung nahe, dass es sich hierbei um ein für das sensomotorische System fundamental bedeutsames Phänomen handelt. Möglicherweise stellen 10 Hz die Frequenz der maximalen zeitlichen Auflösung dar, bei der laufende Bewegungen korrigiert werden können. Die Hypothese der wichtigen allgemeingültigen Bedeutung dieses Frequenzbereichs für die

Motorkontrolle erhält weitere Unterstützung durch den Nachweis der Diskontinuitäten bei Bewegungen in Handgelenk und Ellenbogen sowie der Augen (Conway 1997; Kakuda et al. 1999; McAuley et al. 1999a; McAuley et al. 1999b). Die Tatsache, dass ca. 8 Hz Oszillationen auch bei Greifaufgaben gemessen wurden, festigt unsere Hypothese zusätzlich (Johansson et al. 1992; Kinoshita et al. 1997; Birznieks et al. 1998; Johansson et al. 1999; Slifkin et al. 2000). Man neigt dazu zu vermuten, 6 - 9 Hz Oszillationen dienen der Synchronisation und somit der Kommunikation räumlich getrennter Nervenzellverbände innerhalb des sensomotorischen Systems, also den Strukturen des zerebello-thalamo-kortikalen Netzwerks, vergleichbar mit der γ-Band Synchronisation beim „perceptual binding“ (Singer 1999).
Die Diskontinuitäten sind nicht das Ergebnis biomechanischer Eigenschaften der bewegten Gliedmaßen und einfacher Reflexschleifen. Ebenso sind sie nicht an eine spezielle Bewegung oder ein Körperteil gebunden. Sie reflektieren vielmehr einen fundamentalen Mechanismus intermittierender Motorkontrolle, dessen zentrales Korrelat 6 - 9 Hz Oszillationen in einem zerebello-thalamo-kortikalen Netzwerk darstellen.

4.5.2 Solitärer Schrittmacher?

Letztlich bleibt jedoch die Frage offen, ob ein solitärer Oszillator als Schrittmacher der 6 - 9 Hz Aktivität fungiert. Das Zerebellum scheint aufgrund seiner Eigenschaften als Integrator sensorischer und motorischer Informationen eine zentrale Rolle einzunehmen. Die in Richtung Zerebellum gerichtete Kopplung von peripherer und primärmotorischer Aktivität unterstreicht dies. Mit der efferenten Kopplung zum Thalamus bildet das Zerebellum in unserem Modell einen Knotenpunkt und erfüllt somit alle Voraussetzungen, als Schrittmacher auf das zerebello-thalamo-kortikale System einzuwirken.
Möglich wäre auch eine Synchronisation der zerebello-thalamo-kortikalen Schleife durch einen dem Kleinhirn vorgeschalteten Schrittmacher, hier wäre

die untere Olive ein wahrscheinlicher Kandidat. Welsh und Llinás (1995) vermuten in ihr den zentralen Schrittmacher und Ursprung intermittierender Motorkontrolle. Olivo-zerebelläre Kontrolle würde die zeitliche Auflösung auf ca. 10 Hz herabsetzen und einzelne synergistische Muskeln als Kollektiv aktivieren. Die beiden letztgenannten Aspekte dieser der unteren Olive zugeschriebenen Eigenschaft zeigen sich in unseren Ergebnissen. Zum einen wiesen wir eine intermittierende Ansteuerung (6 - 9 Hz) der Muskeln vom motorischen Kortex nach, zum anderen eine Synchronisation verschiedener angesteuerter Muskeln untereinander.

Die Sensitivität der MEG reicht vermutlich nicht aus, um Kopplungen im olivo-zerebellären System aufzudecken. Wir konnten keine signifikante oszillatorische Aktivität im Bereich der unteren Olive feststellen. Es ist jedoch keinesfalls auszuschließen, dass die 6 - 9 Hz Oszillationen des zerebello-thalamo-kortikalen Netzwerks auf eine wie bei Welsh (1995) beschriebene Schrittmacheraktivität der unteren Olive zurückgehen.

Zusammenfassend halten wir fest, dass oszillatorische 6 - 9 Hz Aktivität innerhalb einer zerebello-thalamo-kortikalen Schleife das Motorkommando des primären Motorkortex moduliert und eine intermittierende Ansteuerung der Muskeln erzeugt. Ihr kommt eine wahrscheinlich fundamentale Bedeutung innerhalb des motorischen Systems zu. Wir konnten keiner Struktur eine Funktion als Schrittmacher der 6 - 9 Hz Aktivität nachweisen, jedoch wären Kleinhirn und untere Olive mögliche Kandidaten. Es ist jedoch auch möglich, dass kein solitärer Schrittmacher existiert und die synchronisierte Aktivität innerhalb des zerebello-thalamo-kortikalen Netzwerks erzeugt wird.

4.5.3 Einbindung sensorischer Informationen bei LFB

Die Kopplung vom Muskel zum Zerebellum reflektiert wahrscheinlich die Integration afferenter Informationen in das motorische System. Es konnte gezeigt werden, dass in den afferenten Nerven die Beschleunigungs- und

Abbremsungssignale der Diskontinuitäten separat kodiert werden (Wessberg und Vallbo 1995). Diese Integration sensorischer Informationen in die zerebello-thalamo-kortikale Schleife zusammen mit der Efferenzkopie ermöglicht es, ein den sensorischen Gegebenheiten angepasstes Motorkommando zu erzeugen. Dies beinhaltet ein Anpassen der relativen Amplitude und zeitlichen Abstimmung der Agonisten- und Antagonistenaktivität. Die Implementierung dieser Informationen ist auch an die zeitliche Auflösung von 6 - 9 Hz gebunden. In diesem Kontext ist es interessant zu bemerken, dass in Studien, in denen präzise Greifaufgaben durchgeführt wurden, Anpassungen der Griffstärke in Zeitintervallen von 80 - 120 ms nach einer Irritation auftraten (Johansson et al. 1992; Kinoshita et al. 1997; Birznieks et al. 1998; Johansson et al. 1999). In einer weiteren Untersuchung wurde bei einer isometrischen Folgeaufgabe ein visuelles Rückkopplungssignal in unterschiedlicher zeitlicher Auflösung aktualisiert. Es ergab sich, dass 150 ms der kürzeste Zeitraum waren, bei dem die visuelle Information noch in das Motorkommando integriert werden konnte (Slifkin et al. 2000). Hier wurde eine mögliche kontinuierliche Evaluation sensorischer Informationen im Kontrast zu intermittierender Motorkontrolle diskutiert. Übrigens liegt dieser Zeitraum im gleichen Bereich wie die Reaktionszeit, in der das motorische System propriozeptive Informationen integrieren kann (Chernikoff 1952; Marsden 1978).

Crossman und Goodeve (1983) postulierten eine 8 Hz Abtastrate für ein Rückkopplungsmodell des sensomotorischen Systems, das vom Fitt´schen Gesetz abgeleitet wurde. Dieses quantifiziert den Zusammenhang von Geschwindigkeit und Genauigkeit (Geschwindigkeits-Genauigkeits-Abweichung).

Letztlich bekräftigen unsere Ergebnisse zusammen mit denen vorangegangener Studien unsere Auffassung, dass bei intermittierender Motorkontrolle (6 - 9 Hz) langsamer Fingerbewegungen sensorische Informationen in den Bewegungsablauf eingebunden werden. Die zeitliche Auflösung dieser Implementierung ist auf die Frequenz der oszillatorischen Aktivität beschränkt.

Als zentrale Anlaufstelle für die sensorischen Informationen stellte sich hierbei das Kleinhirn dar.

4.5.4 Abhängigkeit von visueller Information

In unseren Untersuchungen konnten wir auch beobachten, dass die Stärke der peripheren Diskontinuitäten von der ermöglichten visuellen Information abhängt.
Die in unserem Experiment verwendeten drei Abstufungen visueller Informationen LFB-rk, LFB-vg und LFB-sb lieferten eine quantitative Abhängigkeit der peripheren und zentralen 6 - 9 Hz Aktivität. Die Diskontinuitäten waren bei LFB-sb am stärksten, bei visueller Vorgabe ohne Rückkopplungssignal (LFB-vg) schwächer und am schwächsten stellten sie sich mit Vorgabe und Rückkopplung dar (LFB-rk). Derselbe Effekt machte sich auch bei der Amplitude der 6 - 9 Hz Oszillationen der zerebellären Aktivierung bemerkbar. Bei LFB-sb verbleiben aufgrund der nicht gegebenen visuellen Informationen andere Mechanismen der motorischen Kontrolle: Bewegung und Bewegungsgeschwindigkeit werden der Erinnerung nach selbstbestimmt durchgeführt, einem zentral generierten Rhythmus folgend. Hier wäre die Rolle des olivo-zerebellären Systems für die zeitliche Organisation von Bewegung zu nennen (Welsh et al. 1995; Welsh und Llinas 1997). Vorhersagen über auszuführende Bewegungen werden im Sinne der Vorwärtskontrolle (Efferenzkopie) getroffen. Außerdem werden afferente Informationen aus Oberflächen- und Tiefensensibilität in die Bewegungssteuerung einbezogen.
Wir vermuten, dass die 6 - 9 Hz Aktivität innerhalb der zerebello-thalamo-kortikalen Schleife Korrelat eines vorprogrammierten Kontrollmechanismus ist, der vornehmlich auf Vorwärtskontrolle basiert und mit wenig sensorischer Führung auskommt. Dieser möglicherweise olivo-zerebelläre Mechanismus würde bei zunehmender visueller Information dann möglicherweise durch

visuelle Kontrollmechanismen, die mit Kopplung innerhalb anderer Frequenzbereiche assoziiert sein mögen (McAuley et al. 1999a), abgelöst.

4.5.5 Zwei Kommandomuster

Neben den 6 - 9 Hz Oszillationen konnten wir auch im 15 - 35 Hz Spektrum eine zerebro-muskuläre Kopplung vom Motorkortex zu den Muskeln bei langsamen Fingerbewegungen nachweisen. Wie Vallbo und Wessberg (1993) postulieren wir hieraus folgend zwei Kommandomuster (Abbildung 4.1), die das motorische System bei langsamen Fingerbewegungen verwendet. Das höherfrequente Muster wird zum Einhalten einer stabilen Position während der Perioden geringer oder keiner Geschwindigkeit benötigt, bisher bekannt bei isometrischen Kontraktionen. Das zweite Muster implementiert diskrete 6 - 9 Hz Mikrobewegungen in den Bewegungsablauf, die dem Beobachter als Diskontinuitäten auffallen. Es ist gut vorstellbar, dass beide möglicherweise vorprogrammierten Muster zugeführte sensorische Informationen zu Korrektur und Anpassung von Bewegung implementieren.

Das Kommando zum Einhalten stabiler Position resultiert aus oszillatorischer Aktivität im 15 - 35 Hz Bereich des kontralateralen Motorkortex. Dieser Mechanismus scheint dem bei isometrischen Kontraktionen zu entsprechen, der bereits in dieser und in vorangegangen MEG-Studien bei Halteaufgaben beschrieben wurde (Conway et al. 1995; Salenius et al. 1997; Gross et al. 2000).

Das niederfrequente Kommando (6 - 9 Hz) führt zu einer Aktivierung des Agonisten gefolgt von der des Antagonisten, was sich in dem diskontinuierlichen Bewegungsmuster äußert. Zwei zentrale Aspekte scheinen hinter dem 6 - 9 Hz Phänomen zu stehen. Zum einen handelt es sich wohl um einen vorprogrammierten Mechanismus, der bei selbstbestimmten Bewegungen im Vordergrund steht und hierbei als eine Art „innere Uhr“ fungiert. Zum anderen stellt der intermittierende Charakter der motorischen Steuerung wohl einen Mechanismus der effizienteren Verarbeitung sensorischer und

motorischer Informationen dar. Auf der sensorischen Seite gehört hierzu die Verarbeitung der Informationen, die aus der Peripherie ins Kleinhirn gelangen. Auf der motorischen Seite ist die beschriebene zeitliche und räumliche Koordinierung der Muskelansteuerung zu nennen.

Abbildung 4.1 fasst unser Modell der Motorkontrolle für langsame Fingerbewegungen und isometrische Haltebedingungen in einem Flussdiagramm zusammen.

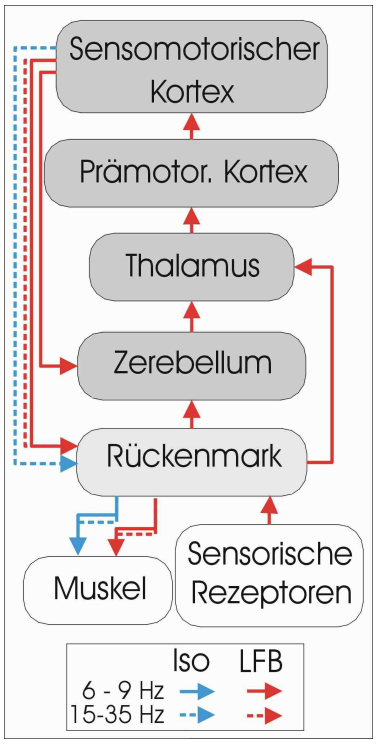


Abbildung 4.1: Modell der Motorkontrolle

Illustriert wird die oszillatorische Kopplung verschiedener Teile des motorischen Systems bei isometrischer Halteaufgabe und langsamen Fingerbewegungen. Die Ergebnisse der Analyse wurden mit roten Pfeilen für die Bewegungskondition (LFB) und mit blauen Pfeilen für die Haltekondition (Iso) dargestellt. Die schwarzen Linien repräsentieren den 6 - 9 Hz Bereich und die gestrichelten Linien den 15 - 35 Hz Bereich.

4.6 Fazit

Wir konnten unseres Wissens zum ersten Mal zeigen, dass die bekannten Diskontinuitäten langsamer Fingerbewegungen das Produkt eines vom kontralateralen primären motorischen Kortex erzeugten intermittierenden 6 - 9 Hz Motorkommandos darstellen. Der Motorkortex ist hierbei Teil eines zerebello-thalamo-kortikalen Netzwerks mit Quellen synchronisierter 6 - 9 Hz Aktivität.

Eine zentrale Rolle scheint hierbei das Zerebellum einzunehmen. Bekanntermaßen integriert es sensorische und motorische Informationen und dient somit der räumlichen und zeitlichen Koordination von Bewegung. Wie unsere Kopplungsanalysen ergaben, bildet es innerhalb unseres oszillierenden Netzwerks den Knotenpunkt einer zerebello-thalamo-kortikalen Schleife.

Die intermittierende 6 - 9 Hz Steuerung langsamer Fingerbewegungen vereint möglicherweise zwei wichtige Funktionen der Motorkontrolle. Zum einen könnte sie Träger der Schrittmacheraktivität einer „inneren Uhr“ sein, die vor allem bei selbstbestimmten Bewegungen mit wenig visueller Kontrollmöglichkeit Bewegungen zeitlich koordiniert. Hierfür spricht auch die Tatsache, dass unseren Ergebnissen zufolge die 6 - 9 Hz Oszillationen bei Bewegungen mit geringer visueller Kontrollmöglichkeit am stärksten waren. Die zweite mögliche Funktion der intermittierenden Steuerung wäre die effizientere Motorkontrolle durch Herabsetzung ihrer zeitlichen Auflösung auf 6 - 9 Hz und eine Ansteuerung synergistischer Muskelkollektive. Wir interpretieren die 6 - 9 Hz Aktivität als einen vornehmlich auf Vorwärtskontrolle basierenden Mechanismus motorischer Steuerung, der Bewegungen unter Einbindung sensorischer Informationen effizient zeitlich und räumlich koordiniert.

Es bleibt die Frage, ob die 6 - 9 Hz Oszillationen der intermittierenden Motorkontrolle das Produkt eines gesamten Netzwerks, d.h. der zerebello-thalamo-kortikalen Schleife sind oder ob sie von einer einzelnen Struktur, die

als eine Art solitärer Oszillator fungiert, erzeugt werden. Hierfür käme das Zerebellum, aber auch die untere Olive in Betracht. Gerade die untere Olive wurde in der Vergangenheit im Zusammenhang mit intermittierender Motorkontrolle und zeitlicher Steuerung von Bewegungen erwähnt. Letztlich muss diese Frage nach dem solitären Oszillator jedoch noch in der Zukunft beantwortet werden.

Festzuhalten ist jedoch, dass unser Auffassung nach die intermittierende 6 - 9 Hz Steuerung langsamer Fingerbewegungen einen fundamental bedeutsamen Mechanismus der Motorkontrolle repräsentiert. Auch der Nachweis der Diskontinuitäten bei Bewegungen anderer Körperteile bekräftigt diese Hypothese. Dieser vornehmlich auf Vorwärtskontrolle basierende Mechanismus verliert bei zunehmender visueller Kontrollmöglichkeit an Bedeutung. Er wird dann wohl von mehr visuell geführten Kontrollmechanismen abgelöst, die möglicherweise mit Kopplungen in anderen Frequenzen einhergehen.

Ein zweites, mit einer zerebro-muskulären Kopplung von 15 - 35 Hz einhergehendes Motorkommando ist an der Steuerung langsamer Fingerbewegungen beteiligt. Es hat seine Funktion wohl bei kurzen isometrischen Phasen innerhalb des Bewegungsablaufs und zeigt keinen Bezug zu den Diskontinuitäten. Zerebro-muskuläre Kopplungen in diesem Frequenzbereich sind bisher von isometrischen Halteaufgaben bekannt.

Hieraus ergibt sich unser Modell der Motorkontrolle, das zwei Motorkommandos vorsieht. Isometrische Kontraktionen wie z.B. bei der Durchführung von Halteaufgaben werden von 15 - 35 Hz zerebro-muskulären Oszillationen getragen. Bei langsamen Bewegungen tritt dann das 6 - 9 Hz Motorkommando der intermittierenden Motorkontrolle hinzu.

5 Literaturangaben

Ahonen, A. I., M. S. Hämäläinen, et al. (1993). "122-channel SQUID instrument for investigating the magnetic signals from the human brain." Physica Scripta **T49**: 198-205.

Baker, S. N., E. Olivier, et al. (1997). "Coherent oscillations in monkey motor cortex and hand muscle EMG show task-dependent modulation." J Physiol (Lond) **501**(Pt 1): 225-41.

Birznieks, I., M. K. Burstedt, et al. (1998). "Mechanisms for force adjustments to unpredictable frictional changes at individual digits during two-fingered manipulation." J Neurophysiol **80**(4): 1989-2002.

Brown, P. (2000). "Cortical drives to human muscle: the Piper and related rhythms." Prog Neurobiol **60**(1): 97-108.

Brown, P., S. Salenius, et al. (1998). "Cortical correlate of the Piper rhythm in humans." J Neurophysiol **80**(6): 2911-7.

Chernikoff, R., Taylor, F. (1952). "Reaction time to kinaesthetic stimulation resulting from sudden arm displacement." J. Exp. Psychol **43**(1-8).

Coltz, J. D., M. T. Johnson, et al. (1999). "Cerebellar Purkinje cell simple spike discharge encodes movement velocity in primates during visuomotor arm tracking." J Neurosci **19**(5): 1782-803.

Coltz, J. D., M. T. Johnson, et al. (2000). "Population code for tracking velocity based on cerebellar Purkinje cell simple spike firing in monkeys." Neurosci Lett **296**(1): 1-4.

Conway, B., Biswas, P., Halliday, D., Farmer, S., Rosenberg, J. (1997). "Task-dependent changes in rhymthic motor output during voluntary elbow movement in man." J Physiol (Lond) **501**: 48-49.

Conway, B. A., D. M. Halliday, et al. (1995). "Synchronization between motor cortex and spinal motoneuronal pool during the performance of a maintained motor task in man." J Physiol (Lond) **489**(Pt 3): 917-24.

Crossman, E. R. und P. J. Goodeve (1983). "Feedback control of hand-movement and Fitts' Law." Q J Exp Psychol A **35 Pt 2**(1): 251-78.

Deuschl, G., J. Raethjen, et al. (2001). "The pathophysiology of tremor." Muscle Nerve **24**(6): 716-35.

Ebner, T. J. (1998). "A role for the cerebellum in the control of limb movement velocity." Curr Opin Neurobiol **8**(6): 762-9.

Elble, R. J. and J. E. Randall (1976). "Motor-unit activity responsible for 8- to 12-Hz component of human physiological finger tremor." J Neurophysiol **39**(2): 370-83.

Elble, R. J. and J. E. Randall (1978). "Mechanistic components of normal hand tremor." Electroencephalogr Clin Neurophysiol **44**(1): 72-82.

Farmer, S. F. (1998). "Rhythmicity, synchronization and binding in human and primate motor systems." J Physiol (Lond) **509**(Pt 1): 3-14.

Farmer, S. F. (1999). "Pulsatile central nervous control of human movement." J Physiol **517**(Pt 1): 3.

Farmer, S. F., F. D. Bremner, et al. (1993). "The frequency content of common synaptic inputs to motoneurones studied during voluntary isometric contraction in man." J Physiol (Lond) **470**: 127-55.

Feige, B., A. Aertsen, et al. (2000). "Dynamic synchronization between multiple cortical motor areas and muscle activity in phasic voluntary movements." J Neurophysiol **84**(5): 2622-9.

Flament, D. und J. Hore (1986). "Movement and electromyographic disorders associated with cerebellar dysmetria." J Neurophysiol **55**(6): 1221-33.

Freund, H.J. und H.J. Budingen (1978). "The relationship between speed and amplitude of the fastest voluntary contractions of human arm muscles".Exp Brain Res **31** (1): 1-12

Fu, Q. G., D. Flament, et al. (1997). "Relationship of cerebellar Purkinje cell simple spike discharge to movement kinematics in the monkey." J Neurophysiol **78**(1): 478-91.

Glickstein, M., S. Buchbinder, et al. (1998). "Visual control of the arm, the wrist and the fingers: pathways through the brain." Neuropsychologia **36**(10): 981-1001.

Gross, J., J. Kujala, et al. (2001). "Dynamic imaging of coherent sources: Studying neural interactions in the human brain." Proc Natl Acad Sci U S A **98**(2): 694-9.

Gross, J., P. Tass, et al. (2000). "Corticomuscular synchronization during isometric muscle contraction as revealed by MEG." J Physiol (Lond) **527 Pt 3**: 623-31.

Gross, J., L. Timmermann, et al. (2002). "The neural basis of intermittent motor control in humans." Proc Natl Acad Sci U S A **99**(4): 2299-302.

Hagbarth, K. E. und R. R. Young (1979). "Participation of the stretch reflex in human physiological tremor." Brain **102**(3): 509-26.

Halliday, A. M., Redfearn, J.W.T. (1956). "An analysis of frequencies of finger tremor in healthy subjects." J Physiol **134**: 600 - 611.

Halliday, D. M., B. A. Conway, et al. (1998). "Using electroencephalography to study functional coupling between cortical activity and electromyograms during voluntary contractions in humans." Neurosci Lett **241**(1): 5-8.

Halliday, D. M., B. A. Conway, et al. (1999). "Load-independent contributions from motor-unit synchronization to human physiological tremor." J Neurophysiol **82**(2): 664-75.

Hämäläinen, M., R. Hari, et al. (1993). "Magnetoencephalography - Theory, Instrumentation, and Application to Noninvasive Studies of the Working Human Brain." Rev. Mod. Phys. **65**(2): 413-497.

Hari, R. (1998). Magnetencephalography as a Tool of Clinical Neurophysiology. Electroencephalography: Basic principles, clinical applications and related fields. E. L. d. S. Niedermeyer, F. Baltimore, Williams & Wilkins.

Hari, R., S. L. Joutsiniemi, et al. (1988). "Spatial resolution of neuromagnetic records: theoretical calculations in a spherical model." Electroencephalogr Clin Neurophysiol **71**(1): 64-72.

Harris, D. F. (1894). "The time-relations of the voluntary tetanus in man." J. Physiol. (London) **17**: 315-330.

Hore, J. and D. Flament (1986). "Evidence that a disordered servo-like mechanism contributes to tremor in movements during cerebellar dysfunction." J Neurophysiol **56**(1): 123-36.

Horne, M. K. und E. G. Butler (1995). "The role of the cerebello-thalamo-cortical pathway in skilled movement." Prog Neurobiol **46**(2-3): 199-213.

Ivry, R. B. (1996). "The representation of temporal information in perception and motor control." Curr Opin Neurobiol **6**(6): 851-7.

Jeannerod (1988). The Neural and Behavioural Organization of Goal-Directed Movements. Oxford, Clarendon Press.

Johansson, R. S., J. L. Backlin, et al. (1999). "Control of grasp stability during pronation and supination movements." Exp Brain Res **128**(1-2): 20-30.

Johansson, R. S., C. Hager, et al. (1992). "Somatosensory control of precision grip during unpredictable pulling loads. II. Changes in load force rate." Exp Brain Res **89**(1): 192-203.

Josephson, B. D. (1962). "Possible new effects in superconductive tunneling." Physics Letters **1**: 251-253.

Jueptner, M., I. H. Jenkins, et al. (1996). "The sensory guidance of movement: a comparison of the cerebellum and basal ganglia." Exp Brain Res **112**(3): 462-74.

Jueptner, M., S. Ottinger, et al. (1997). "The relevance of sensory input for the cerebellar control of movements." Neuroimage **5**(1): 41-8.

Jueptner, M. und C. Weiller (1998). "A review of differences between basal ganglia and cerebellar control of movements as revealed by functional imaging studies." Brain **121**(Pt 8): 1437-49.

Kakuda, N., M. Nagaoka, et al. (1999). "Common modulation of motor unit pairs during slow wrist movement in man." J Physiol (Lond) **520 Pt 3**: 929-40.

Kawashima, R., J. Okuda, et al. (2000). "Human cerebellum plays an important role in memory-timed finger movement: an fMRI study." J Neurophysiol **83**(2): 1079-87.

Keating, J. G. und W. T. Thach (1995). "Nonclock behavior of inferior olive neurons: interspike interval of Purkinje cell complex spike discharge in the awake behaving monkey is random." J Neurophysiol **73**(4): 1329-40.

Keating, J. G. und W. T. Thach (1997). "No clock signal in the discharge of neurons in the deep cerebellar nuclei." J Neurophysiol **77**(4): 2232-4.

Kilner, J. M., S. N. Baker, et al. (2000). "Human cortical muscle coherence is directly related to specific motor parameters." J Neurosci **20**(23): 8838-45.

Kilner, J. M., S. N. Baker, et al. (1999). "Task-dependent modulation of 15-30 Hz coherence between rectified EMGs from human hand and forearm muscles." J Physiol (Lond) **516**(Pt 2): 559-70.

Kinoshita, H., L. Backstrom, et al. (1997). "Tangential torque effects on the control of grip forces when holding objects with a precision grip." J Neurophysiol **78**(3): 1619-30.

Kitazawa, S., T. Kimura, et al. (1998). "Cerebellar complex spikes encode both destinations and errors in arm movements." Nature **392**(6675): 494-7.

Kloten, H., B. U. Meyer, et al. (1992). "[Normal values and age-related changes in magneto-electric evoked compound muscle potentials]." EEG EMG Z Elektroenzephalogr Elektromyogr Verwandte Geb **23**(1): 29-36.

Lang, E. J., I. Sugihara, et al. (1996). "GABAergic modulation of complex spike activity by the cerebellar nucleoolivary pathway in rat." J Neurophysiol **76**(1): 255-75.

Lang, E. J., I. Sugihara, et al. (1997). "Differential roles of apamin- and charybdotoxin-sensitive K+ conductances in the generation of inferior olive rhythmicity in vivo." J Neurosci **17**(8): 2825-38.

Lang, E. J., I. Sugihara, et al. (1999). "Patterns of spontaneous purkinje cell complex spike activity in the awake rat." J Neurosci **19**(7): 2728-39.

Leonhardt, H. und W. Lange (1987). Graue und weisse Substanz des Hirnstammes. Rauber/Kopsch: Anatomie des Menschen; Band III: Nervensystem, Sinnesorgane. H. T. Leonhardt, G; Zilles; K, Georg Thieme Verlag. **Band III**.

Llinas, R. und J. P. Welsh (1993). "On the cerebellum and motor learning." Curr Opin Neurobiol **3**(6): 958-65.

MacKinnon, C. D. und J.C. Rothwell (2000). "Time-varying changes in corticospinal excitability accompanying the triphasic EMG pattern in humans." J Physiol **528**(Pt 3): 633-645.

Mano, N. und K. Yamamoto (1980). "Simple-spike activity of cerebellar Purkinje cells related to visually guided wrist tracking movement in the monkey." J Neurophysiol **43**(3): 713-28.

Marsden, C., Merton, P., Morton, H., Adam, J., Hallett, M. (1978). Automatic and voluntary responses to muscle strech in man. Basel, Karger.

Marsden, J. F., P. Ashby, et al. (1999). Coherence between muscle and electrocorticographic signals during isometric contraction in man. J Physiol.

Marsden, J. F., K. J. Werhahn, et al. (2000). "Organization of cortical activities related to movement in humans." J Neurosci **20**(6): 2307-14.

McAuley, J. H., S. F. Farmer, et al. (1999a). "Common 3 and 10 Hz oscillations modulate human eye and finger movements while they simultaneously track a visual target." J Physiol **515**(Pt 3): 905-17.

McAuley, J. H. und C. D. Marsden (2000). "Physiological and pathological tremors and rhythmic central motor control." Brain **123**(Pt 8): 1545-67.

McAuley, J. H., J. C. Rothwell, et al. (1999b). "Human anticipatory eye movements may reflect rhythmic central nervous activity." Neuroscience **94**(2): 339-50.

Miall, R. C., H. Imamizu, et al. (2000). "Activation of the cerebellum in co-ordinated eye and hand tracking movements: an fMRI study." Exp Brain Res **135**(1): 22-33.

Mima, T., J. Steger, et al. (2000). "Electroencephalographic measurement of motor cortex control of muscle activity in humans." Clin Neurophysiol **111**(2): 326-37.

Murthy, V. N. und E. E. Fetz (1992). "Coherent 25- to 35-Hz oscillations in the sensorimotor cortex of awake behaving monkeys." Proc Natl Acad Sci U S A **89**(12): 5670-4.

Niedermeyer, E. und Y. Koshino (1975). "Mu-Rhythmus: Vorkommen und klinische Bedeutung." Z. EEG-EMG **6**: 69-78.

Penhune, V. B., R. J. Zattore, et al. (1998). "Cerebellar contributions to motor timing: a PET study of auditory and visual rhythm reproduction." J Cogn Neurosci **10**(6): 752-65.

Piper, H. (1907). "Über den willkürlichen Muskeltetanus." Pflügers Gesamte Physiologie Menschen Tiere **119**: 301-338.

Raethjen, J., M. Lindemann, et al. (2002). "Corticomuscular coherence in the 6-15 Hz band: is the cortex involved in the generation of physiologic tremor?" Exp Brain Res **142**(1): 32-40.

Rao, S. M., D. L. Harrington, et al. (1997). "Distributed neural systems underlying the timing of movements." J Neurosci **17**(14): 5528-35.

Rosenblum, M. G. und A. S. Pikovsky (2001). "Detecting direction of coupling in interacting oscillators." Phys Rev E Stat Phys Plasmas Fluids Relat Interdiscip Topics **64**(4-2): 045202.

Salenius, S., K. Portin, et al. (1997). "Cortical control of human motoneuron firing during isometric contraction." J Neurophysiol **77**(6): 3401-5.

Salenius, S., R. Salmelin, et al. (1996). "Human cortical 40 Hz rhythm is closely related to EMG rhythmicity." Neurosci Lett **213**(2): 75-8.

Salmelin, R., M. Hamalainen, et al. (1995). "Functional segregation of movement-related rhythmic activity in the human brain." Neuroimage **2**(4): 237-43.

Salmelin, R. and R. Hari (1994). "Spatiotemporal characteristics of sensorimotor neuromagnetic rhythms related to thumb movement." Neuroscience **60**(2): 537-50.

Sanes, J. N. and J. P. Donoghue (1993). "Oscillations in local field potentials of the primate motor cortex during voluntary movement." Proc Natl Acad Sci U S A **90**(10): 4470-4.

Schnitzler, A., J. Gross, et al. (2000). "Synchronised oscillations of the human sensorimotor cortex." Acta Neurobiol Exp **60**(2): 271-87.

Schwarz, C. und P. Thier (1999). "Binding of signals relevant for action: towards a hypothesis of the functional role of the pontine nuclei." Trends Neurosci **22**(10): 443-51.

Singer, W. (1999). "Neuronal synchrony: A versatile code for the definition of relations?" Neuron **24**, 49-65.

Slifkin, A. B., D. E. Vaillancourt, et al. (2000). "Intermittency in the control of continuous force production." J Neurophysiol **84**(4): 1708-18.

Stiles, R. N. und J. E. Randall (1967). "Mechanical factors in human tremor frequency." J Appl Physiol **23**(3): 324-30.

Sugihara, I., E. J. Lang, et al. (1995). "Serotonin modulation of inferior olivary oscillations and synchronicity: a multiple-electrode study in the rat cerebellum." Eur J Neurosci **7**(4): 521-34.

Tass, P., M. G. Rosenblum, et al. (1998). "Detection of n:m Phase Locking from Noisy Data: Application to Magnetoencephalography." Physical Review Letters **81**(15): 3291-3294.

ten Bruggencate, G. (1996). Sensomotorik: Funktionen des Rückenmarks und absteigender Bahnen. Stuttgart, Georg Thieme Verlag.

Topka, H., S. Mescheriakov, et al. (1999). "A cerebellar-like terminal and postural tremor induced in normal man by transcranial magnetic stimulation." Brain **122**(Pt 8): 1551-62.

Vallbo, A. B. und J. Wessberg (1993). "Organization of motor output in slow finger movements in man." J Physiol (Lond) **469**: 673-91.

Weeks, R. A., Gerloff, C., Dalakas, M., Hallett, M. (1999). "Pet study of visually and non-visually guided finger movements in patients with severe pan-sensory neuropathies and healthy controls." Exp. Brain Res **3**: 291-302.

Welsh, J. P., E. J. Lang, et al. (1995). "Dynamic organization of motor control within the olivocerebellar system." Nature **374**(6521): 453-7.

Welsh, J. P. und R. Llinas (1997). "Some organizing principles for the control of movement based on olivocerebellar physiology." Prog Brain Res **114**(7): 449-61.

Wessberg, J. und N. Kakuda (1999). "Single motor unit activity in relation to pulsatile motor output in human finger movements [see comments]." J Physiol (Lond) **517**(Pt 1): 273-85.

Wessberg, J. und A. B. Vallbo (1995). "Coding of pulsatile motor output by human muscle afferents during slow finger movements." J Physiol (Lond) **485**(Pt 1): 271-82.

Wessberg, J. und A. B. Vallbo (1996). "Pulsatile motor output in human finger movements is not dependent on the stretch reflex." J Physiol (Lond) **493**(Pt 3): 895-908.

Wolpert, D., Miall, R. Kawato, M. (1998). "Internal models in the cerebellum." Trends in Cognitive Sciences **2**: 338-347.

Wylie, D. R., C. I. De Zeeuw, et al. (1995). "Temporal relations of the complex spike activity of Purkinje cell pairs in the vestibulocerebellum of rabbits." J Neurosci **15**(4): 2875-87.

Young, R. R. und K. E. Hagbarth (1980). "Physiological tremor enhanced by manoeuvres affecting the segmental stretch reflex." J Neurol Neurosurg Psychiatry **43**(3): 248-56.

Zilles, K. (1987). Graue und weisse Substanz der Basalganglien und basaler Vorderhirnstrukturen. Rauber/Kopsch: Anatomie des Menschen; Lehrbuch und Atlas; Band III: Nervensystem, Sinnesorgane. H. T. Leonhardt, G.; Zilles; K., Georg Thieme Verlag. **3**.

6 Tabellarischer Lebenslauf

PERSÖNLICHE DATEN

Name:	Martin Dirks
Geburtsdatum:	09.01.1976
Geburtsort:	Düsseldorf
Familienstand:	Ledig
Konfession:	Römisch-Katholisch
Vater:	Ronald Dirks
Mutter:	Ruth Dirks, geb. Houben
Geschwister:	Inga Dirks
	Ulrich Dirks
	Henning Dirks
	Sabine Dirks
	Christoph Dirks
	Thomas Dirks

SCHULAUSBILDUNG

1982 - 1986	Gemeinschaftsgrundschule am Fusternberg in Wesel
1986 - 1995	Andreas-Vesalius-Gymnasium zu Wesel
Mai 1995	Allgemeine Hochschulreife

HOCHSCHULAUSBILDUNG

Oktober 1996 - Oktober 2002	Studium der Humanmedizin an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
August 1998	Ärztliche Vorprüfung

August 1999	Erste Ärztliche Prüfung
Februar 2000	Beginn der Doktorarbeit "Zentrale Mechanismen physiologischer Diskontinuitäten bei langsamen Fingerbewegungen" im Labor für Magnetenzephalographie der Neurologischen Klinik an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf unter Betreuung von Professor Dr. med. Alfons Schnitzler
April 2002	Zweite Ärztliche Prüfung
April 2002 - Oktober 2002	Forschungssemester im Rahmen der Doktorarbeit
Oktober 2002 - September 2003	Praktisches Jahr des Medizinstudiums an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Wahlfach Neurologie
Dezember 2003	Dritte Ärztliche Prüfung

BERUFLICHER WEG

Seit Februar 2004	Arzt im Praktikum und seit Oktober Assistenzarzt an der Neurologischen Klinik am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Direktor: Professor Dr. med. Cornelius Weiller

7 Zusammenfassung

Langsam ausgeführte Fingerbewegungen weisen physiologischerweise ein ungleichmäßiges, mit ca. 8 Hz Diskontinuitäten versetztes Bewegungsmuster auf. Ziel dieser Arbeit ist es, unter Einsatz der Magnetenzephalographie (MEG) den Ursprung und die funktionelle Rolle dieser Diskontinuitäten zu erforschen. Hierzu gehörte auch, ihre Abhängigkeit von visuellen Informationen zu überprüfen.

Das Versuchskollektiv bestand aus 9 gesunden rechtshändigen Probanden (7 Männer und 2 Frauen). Sie führten langsame Beuge- und Streckbewegungen mit dem rechten Zeigefinger in einer Frequenz von 0,5 Hz aus, die wir durch ein visuelles Signal über einen Bildschirm vorgaben. Parallel wurde mit einem 122-Kanal MEG-System die Hirnaktivität gemessen. Mit Elektromyographie (EMG) und einem 3-D Ultraschall-Bewegungsmessgerät erfassten wir die Muskelaktivität und Bewegungsparameter. Die variable Präsentation der visuellen Vorgabe und eines zusätzlichen Rückkopplungssignals der Bewegungsmessung gewährten dem Probanden unterschiedliche Bedingungen der visuellen Kontrollmöglichkeit seiner Fingerbewegungen. Zusätzlich durchgeführte Messungen umfassten eine isometrische Halteaufgabe und Ruhebedingungen. Zur Lokalisation zerebraler Quellen wurden die MEG-Daten in ein im Anschluss gemessenes T1-gewichtetes 3-dimensionales Kernspintomogramm integriert. Wir analysierten Stärke und Kohärenzen der zentralen und peripheren oszillatorischen Aktivität. Die Kohärenz beschreibt das Ausmaß der Abhängigkeit zweier oszillatorischer Signale als Funktion der Frequenz. Die Richtung des Informationsflusses zwischen zwei Quellen wurde über einen "Directionality-Index" (DI) bestimmt. Die Auswertung der Gruppenergebnisse erfolgte mit dem Software-Paket SPM99.

Die Ergebnisse zeigten eine signifikante Kohärenz zwischen den peripheren Signalen der Diskontinuitäten (EMG/Bewegungsmessung) und dem kontralateralen sensomotorischen Kortex im 6 - 9 Hz Spektrum mit afferenten

und efferenten Anteilen. Im Zerebellum fand sich eine ipsilaterale Quelle afferenter Qualität. Bei 15 - 35 Hz bestand Kohärenz zwischen der Muskelaktivität und dem motorischen Kortex. Zerebro-zerebrale Kohärenzrechnungen ergaben ausgehend vom motorischen Kortex als Referenzregion ein oszillatorisches Netzwerk von thalamischen, zerebellären und prämotorischen Quellen für den Bereich von 6 - 9 Hz. Die stärksten zerebro-peripheren und zerebro-zerebralen Kohärenzen von 6 - 9 Hz traten bei der Bedingung ohne Vorgabe- und Rückkopplungssignal auf. Erhöhte visuelle Kontrollmöglichkeit führte zu einer Abnahme der Kohärenzen.

Als Ursache der Diskontinuitäten ergab sich eine vom motorischen Kortex erzeugte oszillatorische 6 - 9 Hz Ansteuerung der Muskulatur, der ein komplexes zerebello-thalamo-kortikales Netzwerk zugrunde liegt. Hierbei spielt das Zerebellum eine wesentliche Rolle als Integrationsort sensorischer und motorischer Informationen. Diese intermittierende Steuerung langsamer Fingerbewegungen kann als ein Mechanismus der effizienten Informationsverarbeitung des sensomotorischen Systems aufgefasst werden. Im Gegensatz zu einer kontinuierlichen Ansteuerung bedeutet dies einen geringeren Kalkulationsaufwand für das zentrale Nervensystem. Dieser auf Vorwärts- und Rückwärtskontrolle basierende 6 - 9 Hz Mechanismus verliert bei Zunahme visueller Kontrollmöglichkeit an Bedeutung. Die ebenfalls vom Motorkortex erzeugten 15 - 35 Hz Oszillationen spielen eine Rolle für kurze isometrische Phasen bei langsamen Fingerbewegungen.