

Aus dem Institut für Klinische Neurowissenschaften und  
Medizinische Psychologie der Heinrich-Heine-Universität  
Düsseldorf

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Alfons Schnitzler

**Neuroanatomische Korrelate der Performanz bei  
gezielten Armbewegungen  
- Eine multimodale MRT-Studie**

Dissertation

Zur Erlangung des Grades eines Doktors in der Medizin der  
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Vorgelegt von: Tim Feldmann

2018



## Zusammenfassung

Die vorliegende Studie ist den kognitiven Neurowissenschaften zuzuordnen, welche sich unter anderem mit der Kartierung des Gehirns beschäftigt. Durch Forschungen in diesem Gebiet sind einige zerebrale Strukturen bekannt geworden, welche mit Motorik assoziiert sind. Dazu gehören unter anderem der primäre Motorcortex, die sekundär motorische Rinde (SMA, PMA), assoziative Felder (parietal, präfrontal), das Zerebellum oder der Thalamus. Ihre jeweilige Rolle in motorischen Netzwerken, sowie die auf spezifische Aspekte der Motorik bezogene Funktion sind hingegen noch nicht immer abschließend geklärt.

Die Studie beschäftigt sich mit der Frage, welche zerebralen Gebiete mit einer besseren Leistung in einem Test mit gezielten Zeigebewegungen assoziiert sind und welche anderen Gebiete mit ebenjenen ein funktionelles Netzwerk bilden. Da als Methode eine multimodale MRT-Analyse gewählt wurde, welche bislang nur selten und mit kleinen Probandenzahlen angewandt wurde, ergibt sich sekundär die Frage, inwiefern der multimodale Ansatz geeignet ist, um funktionelle Systeme im Gehirn zu untersuchen. Die drei Modalitäten bestehen aus:

- (1) Der Voxel-basierten-Morphometrie (VBM), um lokale Unterschiede in dem Volumen an grauer Substanz über alle Probanden hinweg mittels Ganzhirnanalyse zu detektieren und auf Korrelationen mit der motorischen Leistung zu testen.
- (2) Der Diffusions-Tensor-Bildgebung (DTI), mittels derer man mit *TBSS* Unterschiede der großen Faserbahnen untersuchen kann. Dabei steht die Korrelation der Gerichtetheit der Fasern mit dem Volumen der zuvor mittels VBM detektierten Region im Mittelpunkt der Auswertungen.
- (3) Der Resting-State fMRT (RS), mit derer sich funktionell zusammen agierende Gebiete untersuchen lassen. Hier war von Interesse, ob es Zusammenhänge in der Aktivität der Region aus den VBM-Analysen und der Aktivität anderer Gebiete gibt und wie sich diese Zusammenhänge auf die motorische Leistung auswirken.

Es wurde mittels VBM ein Bereich in den vorderen unteren Anteilen des linken unteren Parietallappchens (IPL) gefunden, dessen Volumen mit der Leistung des motorischen Tests korreliert. Andere Studien zeigen, dass dort sensomotorische Integration, z.B. um die Stellung der Hand im Raum zu koordinieren, Hand-Objekt Interaktionen, sowie Planung und Durchführung von Zeigebewegungen eine wichtige Rolle spielen.

Mittels DTI konnte gezeigt werden, dass vor allem die vorderen Anteile des Corpus Callosum (CC) umso gerichteter verlaufen, desto größer das Volumen in den umschriebenen Teilen des linken IPL ist. Es ist bekannt, dass die vorderen Anteile des CC wichtig für den interhemisphärischen Austausch von Motorinformationen sind. Vermutlich findet hierüber die Verbindung des linken IPL zu sekundärmotorischen und assoziativen Motorarealen der anderen Hemisphäre statt.

Die Ergebnisse der RS Analyse zeigen, dass ein Gebiet im linken Thalamus, sowie ein Gebiet im rechten Pontozerebellum mit der Aktivität des umschriebenen Teils im linken IPL assoziiert sind, jeweils mit Einfluss auf die motorische Leistung. Die Ergebnisse stützen bisherige Informationen zum Zerebello-Thalamo-Kortikalen-Kreislauf, welcher z.B. wichtig für die Feinabstimmung von zielgerichteten Bewegungen und der Auge-Hand-Koordination ist.

Zusammenfassend decken sich die Ergebnisse der Studie erstaunlich genau mit bereits bestehenden Erkenntnissen und vervollständigen so das Bild zum kortikalen Motorsystem. Daraus ergibt sich im Umkehrschluss, dass das multimodale Vorgehen ein sehr geeignetes Werkzeug der modernen Neurowissenschaften ist um funktionelle Systeme im Gehirn zu untersuchen.

## Abstract

The following trial is part of the cognitive neuroscience, which, amongst others, deals with the mapping of the human brain. Through research in this area several cerebral structures that are related to motor functions have been detected. The primary motor cortex, the secondary motor cortex (SMA, PMA), associative areas (parietal, prefrontal), the cerebellum or the thalamus are just a couple of areas of the brain being related to motor functions. Their specific role in motoric networks and the specific aspects of motor function they perform in are nevertheless not yet thoroughly understood.

The trial is dealing with the question which cerebral areas are related to a better performance in a simple finger pointing test and which other areas of the brain are within the same functional network. As the used method is a multimodal MRI analysis that has never been used in large trials before, the second question to be answered is, in how far this method can detect and analyze functional systems in the brain.

The three modalities consist of:

(1) Voxel based morphometry (VBM), to detect local differences of the volume of grey matter in all subjects by whole brain analysis and to test for correlations to motor performance.

(2) Diffusion tensor imaging (DTI), by which it is possible to detect differences in the structure of white matter, especially of the large fiber tracts of the brain. Hereby the correlation between local directionality of white matter and the volume of the beforehand by VBM detected areas are of interest for the further analysis.

(3) By resting state fMRI (RS), functionally parallel working areas can be investigated. The goal was to find areas whose activity was related to the volume of the VBM area and to investigate how these relations were effecting motor performance.

By VBM an area in the fronto-caudal areas of the left inferior parietal lobule (IPL) was detected, in which the volume was correlated to the performance in the pointing test. Other trials suggest, that sensomotoric integration (e.g. for coordinating the position of the hand in space), hand object interactions, and planning and execution of pointing movements, are related to this area.

By DTI it could be shown that especially rostral parts of the corpus callosum (CC) are more directional, the higher the volume in the detected areas of the VBM analysis was. It is known that the rostral parts of the CC are important for the interhemispheric exchange of motor information. Probably the left IPL is connected to secondary and associative motor areas of the other hemisphere through these parts of the CC.

The findings of the RS analysis show that an area in the left thalamus and an area in the right pontocerebellum are correlated to the activity in the left IPL, each having effects on motor performance. The findings underline the previous understanding of the cerebello-thalamo-cortical circuit, which is important for fine adjustments of eye hand coordination.

All together the results of the trial support current research and complete the understanding the cerebral motor networks. The reverse conclusion is, that the multimodal MRI method is a very eligible tool of modern neuroscience to examine functional networks in the human brain.

## Abkürzungen

**10x30 AC:** Asymmetry Coefficient (Maß für die Lateralität)

**10x30 Test:** *Pointing*-Test

**Abb.:** Abbildung

**AD:** Axial Diffusivity (Hauptdiffusionsrichtung)

**BDI:** Becks Depression Index II

**BOLD- Signal:** Blood Oxygen Level dependent Signal

**CC:** Corpus Callosum

**DTI:** Diffusion Tensor Imaging

**EHI:** Edinburgh Handedness Inventory

**EPI:** Echo Planar Imaging

**FA:** Fraktionelle Anisotropie (auch: RD: Radial Diffusivity)

**fMRT:** funktionelle Magnetresonanztomographie

**FoV:** Field of View

**FWE:** Family wise error

**FWHM:** Full Width at half Maximum

**GLM:** Generalisiertes lineares Modell

**IPL:** Inferior parietal Lobule (unteres Parietalläppchen)

**M1:** Primärer Motorcortex

**MD:** mittlere Diffusivität

**MR:** Magnetresonanz

**MRT:** Magnetresonanztomograph (-ie)

**MW:** Mittelwert

**PMA:** Prämotorisches Areal

**RS:** Resting state fMRT

**SA:** Standardabweichung

**SMA:** Supplementärmotorisches Areal

**TBSS:** Tract-based spacial Statistic

**TE:** Time to Echo

**TR:** Repetition Time

**VBM:** Voxel basierte Morphometrie

**VL:** Nucleus ventralis (antero-) lateralis

# Inhalt

1	Einleitung .....	1
1.1	Allgemein .....	1
1.2	Ziel der Arbeit.....	5
2	Probanden und Methodik.....	7
2.1	Behaviorale Daten.....	7
2.1.1	Händigkeit: „Edinburgh Handedness Inventory“ (EHI) .....	7
2.1.2	Depressivität: „Becks Depression Index II“ (BDI) .....	8
2.1.3	Motorperformanz: 10x30-Test (Pointing-Test).....	8
2.1.4	Sonstige .....	9
2.2	Probanden-Population .....	9
2.3	Bildgebung .....	11
2.3.1	Voxel basierte Morphometrie (VBM).....	12
2.3.1.1	Allgemein .....	12
2.3.1.2	Datenverarbeitung.....	12
2.3.1.3	Statistische Auswertung.....	13
2.3.2	Strukturelle Kovarianz.....	15
2.3.3	Diffusion tensor imaging (DTI) .....	16
2.3.3.1	Allgemein .....	16
2.3.3.2	TBSS.....	18
2.3.3.3	Statistische Auswertung.....	19
2.3.4	Resting-state fMRT (RS) .....	20
2.3.4.1	Allgemein .....	20
2.3.4.2	Datenverarbeitung.....	21
2.3.4.3	Statistische Auswertung.....	22
2.4	Anatomische Zuordnung.....	23
3	Ergebnisse .....	24
3.1	Probanden.....	24
3.2	VBM – Voxel Based Morphometry.....	26
3.2.1	Graue Substanz – basale Motorperformanz .....	26
3.2.2	„IPL“- graue Substanz.....	27
3.3	DTI – Diffusion Tensor Imaging .....	29
3.4	RS - Resting State fMRT.....	31

3.4.1	Korrelierendes BOLD – schlechtere Leistung .....	31
3.4.2	Antikorrelierendes BOLD – bessere Leistung.....	32
3.4.3	Andere.....	34
4	Diskussion.....	35
4.1	VBM Daten .....	35
4.2	Strukturelle Kovarianz.....	43
4.3	DTI Daten.....	43
4.4	RS fMRT .....	48
4.5	Einschränkungen .....	53
5	Schlussfolgerung .....	54
6	Literatur- und Quellenverzeichnis.....	55

# 1 Einleitung

## 1.1 Allgemein

Die modernen kognitiven Neurowissenschaften beschäftigen sich unter anderem mit der Kartierung des menschlichen Gehirns. Dabei wird versucht, unterschiedlichen Arealen eine Funktion, beziehungsweise eine konkrete Rolle in einem funktionellen System zuzuordnen. Durch verschiedene Techniken der Bildgebung ist es heutzutage möglich einen Zusammenhang zwischen Funktionen und deren strukturellen Korrelaten herzustellen. Hierbei spielt die Magnetresonanztomographie (MRT) eine zentrale Rolle, welche sich als nicht-invasives Untersuchungsverfahren gut eignet das menschliche Gehirn auf verschiedene strukturelle und funktionelle Aspekte zu untersuchen.

Unterschiedliche Modalitäten erlauben es heute neben der quantitativen Erfassung des lokalen Volumens der grauen Substanz, auch eine Aussage über die Aktivität verschiedener kortikaler Gebiete, sowie über die individuelle Morphologie der Fasertrakte zu treffen. So gab es in der näheren Vergangenheit einige Erfolge mit diesen modernen Techniken, die es erlauben, ein genaueres Bild des Gehirns entstehen zu lassen als beispielsweise Untersuchungen am Primaten oder Beobachtungen bei Läsionen oder Stimulationen beim Menschen. Die Ergebnisse aus Versuchen mit Affen sind, aufgrund ihrer eingeschränkten Übertragbarkeit auf den Menschen, nicht das ideale Werkzeug zur Untersuchung und Kartierung des menschlichen Gehirns. Gleiches gilt für Läsions- sowie Stimulationsversuche beim Menschen, da sich hier das Problem einer vergleichsweise ungenauen Lokalisationsmöglichkeit und Zuordnung ergibt. Dennoch haben diese Untersuchungen bereits einige Einblicke in die funktionelle Gliederung des Gehirns gegeben und damit den Grundstein die weitere Erforschung des Gehirns gelegt.

Heute sind bereits große Anteile der in motorische Aufgaben beteiligten Gehirnareale bekannt. Ausgehend vom primären Motorkortex haben es Areale wie der prämotorische und supplementärmotorische Kortex bereits in nahezu

alle neuroanatomischen Lehrbücher geschafft. Auch für andere neurale Strukturen ist eine Beteiligung in motorischen Netzwerken bekannt. Hierbei sind subkortikale Gebiete wie die Basalganglien, das Kleinhirn oder auch Teile des Thalamus zu nennen. Wenn auch nicht bis in das kleinste Detail, so sind doch einige Zusammenhänge und gegenseitige Beziehungen und Verbindungen zwischen diesen Gebieten bekannt (siehe Abbildung 1).

Der primäre Motorkortex (M1) befindet sich auf dem präzentralen Gyrus. Es ist bekannt, dass von hier Länge und Kraft der Skelettmuskulatur gesteuert wird. Aber auch Informationen wie die Richtung einer Bewegung scheinen hier verschlüsselt zu sein (Chouinard & Paus, 2006; Donoghue & Sanes, 1994). Die prämotorische Rinde legt sich frontal an M1. Hier findet in enger Abstimmung mit den Basalganglien und dem Zerebellum die Bewegungskoordination statt (Nachev, Kennard, & Husain, 2008). Weiterhin ist eine Beteiligung an Zielbewegungen der Arme, sowie Greifbewegungen der Hand bekannt (Sugawara et al., 2013). Es bestehen von hier intensive Verbindungen zum Parietallappen. Es wird vermutet, dass dadurch unter anderem visuelle Informationen in die Bewegungsplanung integriert werden (Jeannerod, Arbib, Rizzolatti, & Sakata, 1995).

Im supplementärmotorischen Areal (SMA) werden Bewegungsprogramme entworfen und komplexe Handlungsabfolgen koordiniert und erlernt (Cui & Deecke, 1999; Halsband & Lange, 2006; Nachev et al., 2008). Des Weiteren lässt sich in dieser Region ein Bereitschaftspotential ableiten (Walter, Cooper, Aldridge, McCallum, & Winter, 1964). Das ist ein elektrisches Signal, welches etwa eine halbe Sekunde vor einer Bewegung zu messen ist. Daraus wurde geschlossen, dass der SMA ebenfalls eine Rolle in der Initiierung von Bewegungen spielt (Kermadi, Liu, Tempini, & Rouiller, 1997; Tanji, 1994). Enge Verbindungen des SMA sind vor allem zum präfrontalen Kortex bekannt (Nachev et al., 2008).

Ein anerkanntes Modell, welches die Funktionen der Basalganglien erklärt, ist das Modell der Basalganglienschleife. In diesem Modell wird davon ausgegangen, dass verschiedene hemmende und aktivierende Faktoren für die Abstimmung und Kontrolle eines motorischen Regelkreises zuständig sind. Es

wird vermutet, dass, neben den motorischen Aufgaben, in den Basalganglien kognitive Prozesse stattfinden (Nelson & Kreitzer, 2014).

Im Zerebellum werden verschiedene funktionelle Bereiche voneinander unterschieden. Das Neozerebellum, bestehend aus den beidem Hemisphären, ist für die Kontrolle und Feinabstimmung der Willkürmotorik von entscheidender Bedeutung. Es enthält Afferenzen von M1 via pontiner Relaiskerne. Efferenzen werden über den motorischen (ventrolateralen) Thalamus und von dort aus zurück zu verschiedenen Teilen des Motorkortex geleitet (Houck & Person, 2014; Jueptner & Weiller, 1998).

Zu den motorischen Teilen des Thalamus gehört der Nucleus ventralis anterolateralis. Dieser Kern ist ein Bindeglied zwischen dem Kleinhirn, sowie Teilen der Basalganglien und dem primären Motorkortex, sowie prämotorischen Arealen. Es wird angenommen, dass der Thalamus integrative Funktionen übernimmt, indem er Informationen aus den oben genannten Gebieten abstimmt und zusammenführt (Bosch-Bouju, Hyland, & Parr-Brownlie, 2013; Haber & Calzavara, 2009).

Weiterhin ist bekannt, dass diverse assoziative Areale an der Verarbeitung motorischer Informationen beteiligt sind. Hierbei sind vor allem verschiedene Kortexareale im Parietallappen (Fogassi & Luppino, 2005), Frontallappen (Mendoza & Merchant, 2014) oder dem limbischen System zu nennen (Paus, 2001). Der parietale Assoziationskortex übernimmt Funktionen in der somatosensorischen Integration, der räumlichen Vorstellung von Bewegungen oder aber auch der motorischen Sprachverarbeitung (Rizzolatti & Luppino, 2001). In präfrontalen Arealen findet sich eine Konvergenz von Informationen verschiedener Sinneseindrücke. Lernerfahrungen und Kontext werden hier verarbeitet (Cheney, 1985). Strukturen des limbischen Systems wie beispielsweise der Nucleus accumbens, die Amygdala oder der Hippocampus sind unter anderem an der emotionalen Bewertung von Bewegungen beteiligt (Hikosaka, Sesack, Lecourtier, & Shepard, 2008). Wie genau die oben genannten Areale in die motorischen Schleifen eingeschaltet sind ist nicht abschließend geklärt.

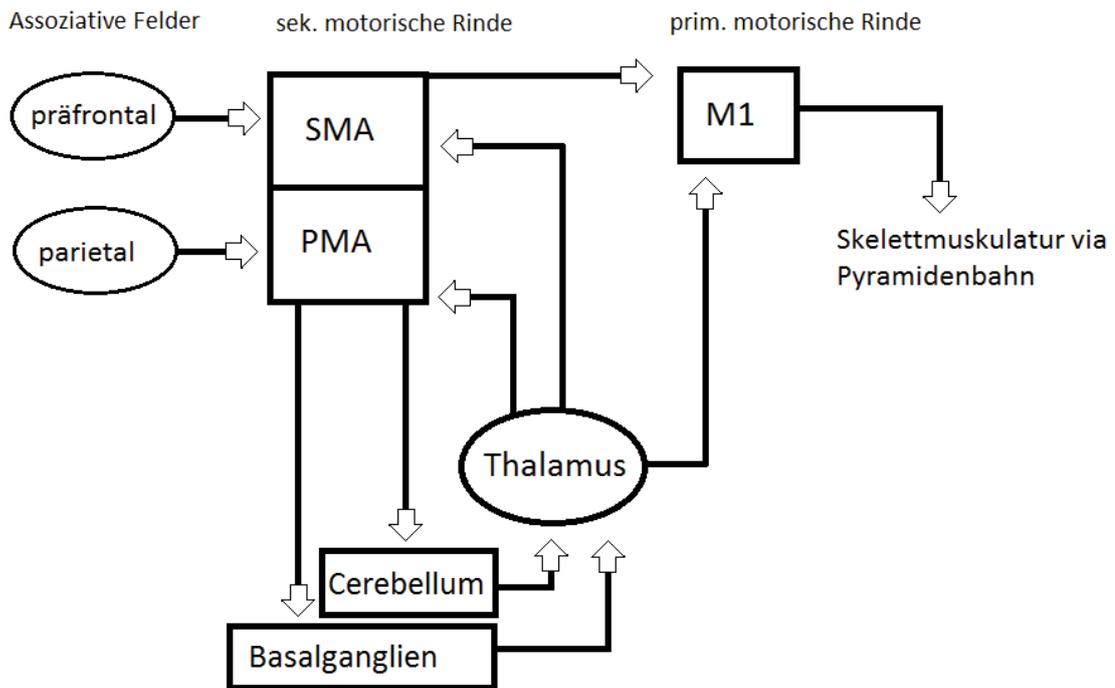


Abb. 1: **Vereinfachte Übersicht des (willkürlichen) motorischen Systems.** Es sind der Übersichtlichkeit halber nicht alle bekannten Verbindungen aufgeführt. SMA: supplementär motorisches Areal, PMA: prämotorisches Areal, M1: primärer Motorkortex. Die Grafik ist erstellt aus den Informationen der im Text genannten Quellen.

In der folgenden Arbeit wird eine Ganzhirnanalyse durchgeführt. Diese Art der Untersuchung erlaubt es uns in der vorliegenden Studie gänzlich ohne zuvor festgelegte zerebrale Regionen nach Zusammenhängen zur Motorik zu suchen. Damit unterscheidet sich die Studie grundsätzlich von anderen Herangehensweisen, bei denen oftmals Regionen von Interesse festgelegt werden müssen. In der folgenden Studie wird mit der „minimalen“ Hypothese gearbeitet, dass es Gebiete gibt, bei denen ein Zusammenhang mit der motorischen Leistung der Hand besteht, nicht aber wo sich diese befinden oder wie dieser Zusammenhang aussieht. Das wiederum führt dazu, dass kein Areal übersehen wird und auch zuvor eventuell nicht bedachte Areale in einen Kontext zum Motorsystem gesetzt werden können. Ein genauer Überblick über den Forschungsstand der in den Ergebnissen vorgestellten Areale findet sich im Diskussionsteil.

In der vorliegenden Arbeit wird ein multimodales Vorgehen zur Untersuchung des motorischen Systems verwendet. Das bedeutet, dass verschiedene Informationen zum Volumen der grauen Substanz, Gerichtetheit weißer Substanz und Aktivität der grauen Substanz, mittels verschiedener MRT-Techniken gewonnen werden. Im Anschluss können diese Informationen in einen Zusammenhang gebracht werden, um das neuronale System aus verschiedenen Blickwinkeln betrachten zu können.

Die motorische Leistung, von welcher später die zerebralen morphologischen Korrelate gesucht werden, wird durch einen einfachen Test ermittelt. Dabei sind einfache, möglichst schnelle und zielgerichtete Zeigebewegungen von Bedeutung. Da es zu dem verwendeten Test bislang keine anderen Studien gibt, ist es schwer vorherzusagen, welche genauen Aspekte der Motorik getestet werden. Zwar ist davon auszugehen, dass unter anderem Planung, räumliche Orientierung, visomanuelle Koordination, Korrektur und Ausführung eine Rolle spielen, allerdings ist unklar welcher Teil der Motorik für diesen speziellen Test geschwindigkeitsbestimmend ist. Neben sinnvollen Mutmaßungen ist hier vor allem der Rückschluss aus den in den Ergebnissen umschriebenen Gebieten sinnvoll. Korrelieren beispielsweise Gebiete mit der Leistung des Tests, welche nachweislich oder vermutlich mit einer bestimmten Funktion assoziiert sind, so ist es auch naheliegend, dass diese Funktion auch bestimmend für die Leistung des Tests ist.

## 1.2 Ziel der Arbeit

Primäres Ziel der Arbeit ist es, Gebiete im Gehirn zu detektieren, welche mit einer besseren motorischen Leistung bei schnellen, repetitiven und zielgerichteten Bewegungen der Hand assoziiert sind. Darauf aufbauend wird nach Bestandteilen des motorischen Systems gesucht, die einen Zusammenhang mit ebendiesen Gebieten aufzeigen. Dabei interessieren neben strukturellen Verbindungen auch funktionelle Aspekte. Schlussendlich sollten die gewonnenen Daten in den Kontext zu bereits bestehenden Theorien

zum Motorsystem der Hand gesetzt werden und einen genaueren Einblick zur Konnektivität in diesem Bereich geben.

Sekundär soll die vorliegende Studie zeigen, dass das multimodale Vorgehen der Untersuchung ein wichtiges Werkzeug in den Neurowissenschaften ist, welches große Vorteile in der funktionellen Kartierung des menschlichen Gehirns mit sich bringt. Generell wird versucht, verschiedene Arten der Konnektivität in Einklang zu bringen, um die Komplexität des Gehirns aus verschiedenen Winkeln betrachten zu können. Bislang sind die meisten Studien in diesem Forschungsbereich unimodal (Sui, Huster, Yu, Segall, & Calhoun, 2014).

Ein weiterer Vorteil besteht in der großen untersuchten Kohorte. Die wenigen Untersuchungen der Vergangenheit, die ein multimodales Vorgehen wählten, wurden meist an nur sehr wenigen Probanden durchgeführt. Die in der vorliegenden Studie verwendete hohe Zahl an Probanden erhöht, genau wie das multimodale Vorgehen, die externe Validität.

Die vorliegende Arbeit ist in die Grundlagenforschung der Neurowissenschaften einzuordnen. Unmittelbare Ergebnisse, welche direkte klinische Anwendungen nach sich ziehen, sind nicht zu erwarten. Indirekt sind hingegen praktische Anwendungsgebiete zu erwarten. Die Arbeit soll ein genaueres Bild vom Motorsystem aufzeigen, was in der klinischen Anwendung eine hohe Relevanz hätte. Somit könnten beispielsweise bestimmte Ausfallerscheinungen und Symptome bei Hirnläsionen durch Tumoren, Schlaganfällen oder Infektionen besser erklärt werden. Es ist weiterhin vorstellbar, dass multimodale MRT-Untersuchungen in Zukunft wichtige Informationen zur Pathogenese und zu morphologischen Veränderungen des Gehirns bei bislang unzureichend verstandenen Pathologien des Gehirns (beispielsweise Morbus Parkinson oder Morbus Alzheimer) liefern. Die klinische Nutzbarkeit zu erhöhen ist allerdings eher als Langzeitziel zu verstehen und nicht als unmittelbare Folge der Ergebnisse einzelner multimodaler Studien.

## 2 Probanden und Methodik

Für die folgende Studie wurden behaviorale Daten, sowie Magnetresonanz-Bilddaten erhoben und verwendet. Im Folgenden werden die relevanten Methoden der Datenerhebung vorgestellt, sowie deren Vorverarbeitung beschrieben.

Alle Daten stammen aus der, im Rahmen einer Herz-Kreislauf-Studie entstandenen, 1000 Gehirne Studie. Hierfür wurden bei knapp 1000 Probanden neben MRT-Bildern des Gehirns in verschiedenen Modalitäten unterschiedliche Daten von wie unter anderem motorischen Fähigkeiten, Gedächtnis-Funktionen, Aufmerksamkeit oder Persönlichkeitsmerkmalen erhoben. Das Studienprotokoll wurde vom Ethikkomitee der Universität Düsseldorf genehmigt (Aktenzeichen: 5193) (Svenja Caspers et al., 2014).

### 2.1 Behaviorale Daten

Für die Studie sind folgende erhobene Parameter von Bedeutung. Es handelt sich dabei neben der Zielvariable (*Pointing-Zeit*) um Variablen, die einen potenziellen Einfluss auf die motorische Leistung haben.

#### 2.1.1 Händigkeit: „Edinburgh Handedness Inventory“ (EHI)

Zur Bestimmung des EHI wird der Proband aufgefordert Auskunft darüber zu geben, welche Hand er bei zehn verschiedenen Alltagsaufgaben präferiert. Zu den abgefragten Aufgaben gehören das Schreiben, Malen, Werfen, mit Schere schneiden, Zähneputzen, mit Messer schneiden (ohne Gabel), Löffeln, Fegen (obere Hand ausschlaggebend), Streichholz zünden und Dose mit Schraubverschluss öffnen (Hand mit Deckel ausschlaggebend). Die von den Probanden präferierte Hand für jede der Tätigkeiten wird mit einem (+) markiert. Für den Fall, dass die andere Hand in keinem Fall für die Tätigkeit verwendet wird, außer unter Zwang, wird ein (++) abgegeben. Gibt es keine Präferenz,

wird für beide Hände ein (+) vergeben. Zur Berechnung des Lateralitätsquotienten wird die Differenz aus der Anzahl vergebener (+) der rechten Hand und (+) der linken Hand berechnet und durch die Summe aller (+) geteilt. Das Ergebnis wird mit 100 multipliziert. Die nun errechneten Werte befinden sich auf einer Skala zwischen -100 (vollständig linkslateralisiert) und 100 (vollständig rechtslateralisiert). Definitionsgemäß wird ein Proband ab einem *Score* größer 30 als rechtshändig und kleiner -30 als linkshändig bezeichnet (Oldfield, 1971).

### 2.1.2 Depressivität: „Becks Depression Index II“ (BDI)

Grundlage zur Bestimmung des BDI ist ein Test, bestehend aus 21 Fragen, von denen die Probanden die am ehesten zutreffendste Antwortmöglichkeit wählen müssen. Die Fragen betreffen Selbsteinschätzungen der Probanden der letzten zwei Wochen zu Traurigkeit, Pessimismus, Versagensgefühlen, Verlust von Freude, Schuldgefühlen, Bestrafungsgefühlen, Selbstablehnung, Selbstvorwürfen, Selbstmordgedanken, Weinen, Unruhe, Interessenverlust, Entschlussfähigkeit, Wertlosigkeit, Energieverlust, Veränderung der Schlafgewohnheiten, Reizbarkeit, Veränderung des Appetits, Konzentrationsschwierigkeiten, Ermüdung oder Erschöpfung, sowie Verlust an sexuellem Interesse. Die Auswertung der Antworten ergibt *Scores* zwischen 0 und 63, wobei davon ausgegangen wird, dass leichte klinische Depressionen ab einem *Score* von über 13 vorliegen, schwere Depressionen entsprechen einem *Score* von über 29 (Beck, Steer, Ball, & Ranieri, 1996).

### 2.1.3 Motorperformanz: 10x30-Test (*Pointing*-Test)

Um die Motorperformanz zu bestimmen, werden die Probanden angewiesen, so schnell wie möglich zwei 30cm entfernt liegende Knöpfe je 10 Mal abwechselnd zu drücken (= *Pointing*). Dabei muss die Hand den Tisch deutlich verlassen. Die benötigte Zeit wird gemessen und über drei Versuche pro Hand gemittelt (Defer, Widner, Marie, Remy, & Levivier, 1999).

Aus diesem Test wird die Lateralität der motorischen Fähigkeiten (10x30 AC, asymmetry coefficient) abgeleitet. Dazu wird die Differenz der *Pointing*-Zeiten links und rechts berechnet und das Resultat mit 100 multipliziert.

#### 2.1.4 Sonstige

Weiterhin wird Alter und Geschlecht jedes Probanden erfasst.

### 2.2 Probanden-Population

Der folgende Abschnitt beschreibt die Zusammensetzung des untersuchten Kollektivs.

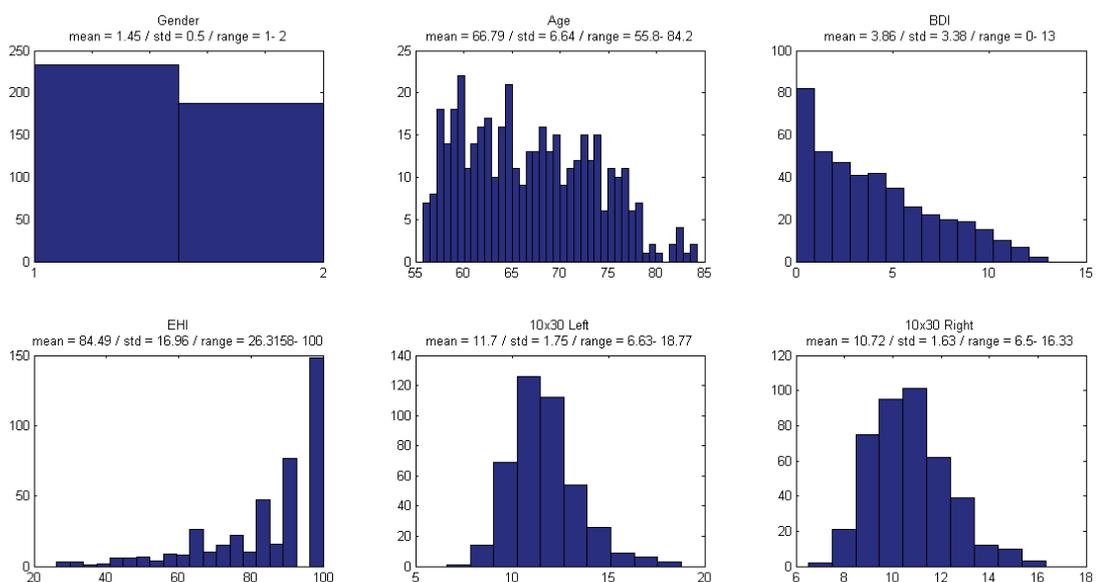


Abb. 2: **Probanden:** Übersicht über die Verteilung von Geschlecht, Alter, Depressionsinventar, Händigkeit und *Pointing*-Zeiten links und rechts in der untersuchten Probandenpopulation. Auf den x-Achsen sind (von links oben nach rechts unten) angegeben das Geschlecht (1 männlich, 2 weiblich), das Alter (in Jahren), der BDI-Score, der EHI-Score, die *Pointing*-Zeit links (in Sekunden) und die *Pointing*-Zeit rechts (in Sekunden). Die y-Achsen geben die Anzahl der Probanden an. Man erkennt, dass Geschlecht und Alter gleichmäßig verteilt sind, viele Personen einen geringen BDI-Score aufweisen, mit nahezu linear abfallendem Trend bis zu

einem *Score* von höchstens 13, die meisten Probanden eine sehr ausgeprägte Lateralisierung zur rechten Hand hin zeigen und die *Pointing*-Zeiten der einzelnen Hände nahezu eine Normalverteilung zeigen.

In die Analysen eingeschlossen wurden 420 Personen zwischen 55 und 85 Jahren (Mittelwert (MW): 66,79 Jahre, Standardabweichung (SA): 6,64), davon 233 Männer und 187 Frauen. Bei den Probanden liegen nach BDI teils subklinische Depressionen vor (MW: 3,86, SA: 3,38). Probanden mit klinischen Depressionen (BDI größer 13) wurden von der Studie ausgeschlossen. Nach EHI sind alle Probanden, wenn auch mit unterschiedlicher Ausprägung, rechtshändig (MW: 84,49, SA: 16,96).

Es wird nach konfundierenden Faktoren gesucht, also nach Faktoren, die den eigentlich untersuchten Effekt verzerren. Hierzu wird nach Korrelationen zwischen den Variablen (Geschlecht, Alter, Depressivität, Händigkeit, basale Motorperformanz (im Folgenden: *Pointing*) rechts und links) gesucht, um die Relationen der Variablen untereinander zu untersuchen. Dieser Schritt ist aus verschiedenen Gründen notwendig.

Zum einen interessiert primär der Einfluss der *basalen* Motorperformanz. Hierbei meint „basal“ neben der Bedeutung eines sehr einfachen Tests, welcher keine aufwändige Planung oder Koordination benötigt, dass die Leistung unabhängig von Lateralisierungstendenzen ist. Um diesen Einfluss der Lateralität zu bestimmen wird die Korrelation von den einzelnen *Pointing* Zeiten rechts und links zu deren Mittelwert (rechts + links / 2) bestimmt. Besteht hier eine hohe Korrelation, kann das mittlere *Pointing* als Maß für die *basale* Motorperformanz verwendet werden, mit nur einer vernachlässigbar kleinen Wahrscheinlichkeit, dass die Ergebnisse durch Lateralisierungsprozesse hervorgerufen sein könnten. Zu diesem Zweck wird zudem eine weitere Variable eingeführt (*asymmetry coefficient*: „10x30 AC“), welche die Differenz der *Pointing* Zeiten links und rechts beschreibt. Auch hier wird die Korrelation dieser mit dem mittleren *Pointing* bestimmt. Die Korrelation dieser Variablen gilt als weiterer Marker, um einen möglichen Einfluss der Händigkeit zu berücksichtigen.

Weiterhin werden die Korrelationen der einzelnen Variablen (Alter, Geschlecht, Depressivität etc.) auf das mittlere *Pointing* untersucht, um weitere mögliche konfundierende Effekte aufzudecken (siehe Ergebnisteil – Probanden). Dies ist von hoher Relevanz, da man davon ausgehen kann, dass beispielsweise Alterungsprozesse einen sehr großen Einfluss auf das Hirnvolumen haben, die gesuchten Effekte der basalen Motorperformanz hingegen nur einen verhältnismäßig kleinen Anteil an der Varianz des lokalen Hirnvolumens haben. Weiterhin kann man davon ausgehen, dass die Depressivität oder auch die Händigkeit einen Einfluss auf das Ergebnis eines motorischen Tests haben, sodass auch diese Parameter bei der Analyse berücksichtigt werden.

### 2.3 Bildgebung

Die Kernspin-Untersuchungen wurden auf einem 3 Tesla MR Scanner (Tim-TRIO, Siemens Medical Systems, Erlangen, Deutschland) durchgeführt. Es wurden verschiedene Sequenzen gemessen, von denen für die Untersuchung folgende von Bedeutung waren.

Für die Aufnahmen zur Erfassung der grauen Substanz wurden T1 gewichtete MRT-Aufnahmen angefertigt: 3D-MPRAGE, 176 Schnitte, TR=2,25 s, TE=3,03 ms, TI=900 ms, FoV=256 x 256 mm<sup>2</sup>, „flip angle“=9°, Voxelgröße=1 x 1 x 1 mm<sup>3</sup>.

Die Parameter zur Messung der Diffusion waren: DTI aus 60 Richtungen HARDI subset, EPI, TR=6,3 s, TE=81 ms, 7 b<sub>0</sub>-Bilder (interleaved) 60 Bilder mit b=1000 s/mm<sup>2</sup>, Voxelgröße= 2,4 x 2,4 x 2,4 mm<sup>3</sup>.

Die Resting State-Daten wurden mit folgenden Einstellungen erhoben: EPI, 36 Schnitte, TR = 2,2 s, TE = 30 ms, FoV = 200 x 200 mm<sup>2</sup>, flip angle = 90°, Voxelgröße = 3,1 x 3,1 x 3,1 mm<sup>3</sup> (Svenja Caspers et al., 2014).

Alle MRT-Datensätze wurden einer Qualitätskontrolle unterzogen, um grobe strukturelle Abnormalitäten oder fehlerhafte Messung, beziehungsweise technische Artefakte auszuschließen.

## 2.3.1 Voxel basierte Morphometrie (VBM)

### 2.3.1.1 Allgemein

Die Voxel basierte Morphometrie (VBM) ist ein Verfahren zur Untersuchung der regionalen Volumina von grauer Substanz über alle Probanden hinweg (Ashburner & Friston, 2000). Mittels der MRT werden dreidimensionale Bilddaten des gesamten Gehirns erzeugt, die sich aus vielen kleinen Volumeneinheiten (1mm x 1mm x 1mm), sogenannten Voxeln zusammensetzen. Der Begriff Voxel ist diesen Umstand beschreibend zusammengesetzt aus den Worten „*volumetric*“ und „*pixel*“. Nun kann für jeden dieser Voxel die Wahrscheinlichkeit berechnet werden, mit der sich graue Substanz in ihm befindet. Dies geschieht durch die unterschiedlichen Resonanzverhalten der verschiedenen Strukturen wie grauer Substanz, weißer Substanz oder Liquor cerebrospinalis. Danach wird jedem Voxel ein Zahlenwert (=Grauwert) von 1 bis 0 zugeteilt, welcher die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen von grauer Substanz wiedergibt. Zahlenwerte von 1 entsprechen hierbei 100% Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen grauer Substanz, Zahlenwerte von 0 entsprechen 0%. Dieser Vorgang wird auch Segmentierung genannt (Ashburner & Friston, 2000).

### 2.3.1.2 Datenverarbeitung

Zur weiteren Verarbeitung werden zunächst durch den DARTEL Algorithmus (lineare und nicht-lineare Anpassung) die Ganzhirnscans jedes Probanden auf ein Standardgehirn angepasst (räumliche Normalisierung). Dieses vorgefertigte Standardgehirn befindet sich im MNI Raum und ist abgeleitet von 550 gesunden Kontrollprobanden aus der IXI-Datenbank (VBM8-Toolbox Manual: [www.brain-development.org](http://www.brain-development.org)). Durch die räumliche Anpassung sollen grobe makroskopische Unterschiede egalisiert werden, sodass die einzelnen Bilder besser zu vergleichen sind. Die Größenunterschiede der einzelnen Gehirne werden in einem ersten Schritt linear durch Strecken, Stauchen und Anpassung der Ausrichtungsachsen ausgeglichen, sodass alle betrachteten Gehirne grob

deckungsgleich sind. Die nicht-lineare Anpassung erhöht noch weiter die Deckungsgleichheit der einzelnen Gehirne. Hierbei werden Größenunterschiede einzelner Lappen, Sulci und Gyri angepasst. Die individuellen Unterschiede in der grauen Substanz gehen bei dieser Anpassung allerdings nicht verloren. Mit der Anpassung auf das Standardgehirn werden gleichzeitig die Zahlenwerte angepasst, die die Wahrscheinlichkeit für das Vorhandensein grauer Substanz beinhalten. Demnach steigt ein Zahlenwert durch Stauchen eines Bereiches, in dem er liegt; Zahlenwerte von Voxeln, die gestreckt wurden hingegen fallen. In dem Zusammenhang wird auch von Grauwerten oder „*Gray matter density*“ gesprochen – durch das Stauchen in der Anpassung könnte man diese Vorstellung der „Dichte“ entwickeln. Diese Modulation erlaubt es die Gehirne vergleichbarer zu machen, ohne jedoch die individuellen Unterschiede zu verlieren.

Um unvermeidbares Rauschen der Bilddaten zu verringern, werden nun die zuvor erhaltenen Daten einer Glättung unterzogen, welche einem Weichzeichnen entspricht. Dabei wird der Wert jedes Voxels durch einen Wert ersetzt, der nicht nur ihn selbst, sondern auch sein Umfeld beschreibt (Ashburner & Friston, 2000). Hierbei wird eine Halbwertsbreite (FWHM: Full width at half maximum) von 8mm benutzt.

Die nun erhaltenen Werte erlauben einen voxelweisen Vergleich, bei dem jeder Grauwert eines Voxels, welcher das lokale Volumen an grauer Substanz angibt, mit dem ihm entsprechenden Voxel eines jeden anderen Gehirns verglichen werden kann. Das ermöglicht es nun nach Korrelationen zwischen dem Volumen an grauer Substanz in einem bestimmten Bereich und der Leistung im verwendeten motorischen Test zu suchen. Für die Modulation und Normalisierung der Daten wird die VBM8 Toolbox ([dbm.neuro.uni-jena.de/vbm.html](http://dbm.neuro.uni-jena.de/vbm.html)) für SPM ([www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm](http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm)) verwendet.

### 2.3.1.3 Statistische Auswertung

Für die statistische Auswertung wird eine VBM-Kovarianzanalyse mit SPM durchgeführt.

Es wird nach linearen Zusammenhängen zwischen den Leistungen der Probanden in dem motorischen Test und dem Grauwert von jedem einzelnen

Voxel des Gehirns gesucht. Die Ergebnisse können allerdings nicht direkt auf den gesuchten Effekt zurückgeführt werden. Konfundierende Einflüsse wie beispielsweise das Alter oder das Geschlecht verzerren den eigentlichen Effekt. Es wird daher mit Hilfe des generalisierten linearen Modells (GLM) eine multiple Regression gerechnet, die den Einfluss jeder einzelnen anderen Variable in jedem Voxel des Gehirns auf den Effekt schätzt. In unserem Fall wurde für das Alter, das Geschlecht, die Depressivität, sowie die Händigkeit der Probanden korrigiert. Die orthogonalisierten Effekte sind in Abbildung 6 zu sehen (siehe Ergebnisteil).

Darauf folgend werden Post-hoc T-Tests durchgeführt, bei denen der p-Wert für multiple Vergleiche korrigiert wird.

Zur Signifikanzbestimmung wird der *family wise error* (FWE) geschätzt. Dieser gibt die Wahrscheinlichkeit an, mit der ein Voxel pro Ganzhirnscan falsch positiv ist. Das entspricht dem p-Wert, welcher auf kleiner fünf Prozent gelegt wird.

Das ist nötig, da aufgrund der hohen Anzahl an Voxeln viele zufällig korrelierende Ergebnisse zu erwarten wären, wenn man den p-Wert als fünf prozentige Chance eines jeden Voxels falsch positiv zu sein definiert. Um den FWE zu ermitteln, wird der Permutationstest angewandt. Dazu werden alle Leistungsdaten der Patienten im motorischen Test zufällig auf die zuvor bearbeiteten MRT-Daten verteilt. Der Null-Hypothese nach (kein Zusammenhang besteht) müsste dieser Austausch der Werte möglich sein, ohne dass ein Unterschied zwischen der durch Permutation erzeugten Korrelation und der tatsächlichen Korrelation besteht. Es wird nun der zufällig entstandene Zusammenhang für alle Voxel bestimmt und der Voxel mit dem höchsten Wert, sprich größtem Zusammenhang, in ein Histogramm eingetragen. Wiederholt man diesen Vorgang viele Male kann man im Histogramm eine Kurve schätzen, die die zufällig entstandenen Maxima erhält. Jetzt legt man die Schwelle so, dass nur in fünf Prozent der zufälligen Durchläufe ein höherer Wert beobachtet wurde. Die Schwelle entspricht somit einer fünf prozentigen Chance, dass ein Voxel pro Ganzhirnscan falsch positiv ist.

Weiterhin wurde eine Mindestgröße der Ergebniscluster von 30 Voxeln festgelegt, um neurophysiologisch unrealistische Ergebnisse auszuschließen.

Ein *Cluster* ist hierbei definiert als in unmittelbarer Nachbarschaft liegende Voxel.

### 2.3.2 Strukturelle Kovarianz

Strukturelle Netzwerke sind durch Fasertrakte verbundene Gebiete. Bei Untersuchungen dieser Netzwerke konnte gezeigt werden, dass in einem solchen Netzwerk die Volumina an grauer Substanz in verschiedenen Teilen des Gehirns miteinander korrelieren. Dieses Konzept, mit dem man die Konnektivität verschiedener Areale im Gehirn ermitteln kann, nennt man strukturelle Kovarianz. Es beschreibt die Korrelation des Volumens von grauer Substanz von verschiedenen Gehirnregionen untereinander. Die Art der Konnektivität bezeichnet man auch als morphometrische Konnektivität (Alexander-Bloch, Giedd, & Bullmore, 2013; Gong, He, Chen, & Evans, 2012). Die Ausgangsregion bildet in folgender Untersuchung das Gebiet, welches mit der motorischen Leistung korreliert und in vorherigen Untersuchungen ermittelt wird. Für dieses Gebiet werden Voxel gesucht, welche eine Korrelation mit dem Volumen an grauer Substanz untereinander zeigen. Auf diese Weise können auch Abhängigkeiten verschiedener Bereiche des Gehirns abgebildet werden, ohne dass eine direkte Korrelation zur motorischen Leistung notwendig ist. Aus diesen Abhängigkeiten kann man später versuchen auf die funktionelle Beziehung der Gebiete untereinander zu schließen.

Bevor die Korrelation ermittelt werden kann, wird für die mittlere Voxeldichte (=Grauwert) pro Proband korrigiert. Das ist nötig, da die Grauwerte der Voxel sich über das Gehirn nur sehr gering unterscheiden, sodass ohne die oben genannte Korrektur zu viele unspezifische Korrelationen gefunden werden.

### 2.3.3 Diffusion tensor imaging (DTI)

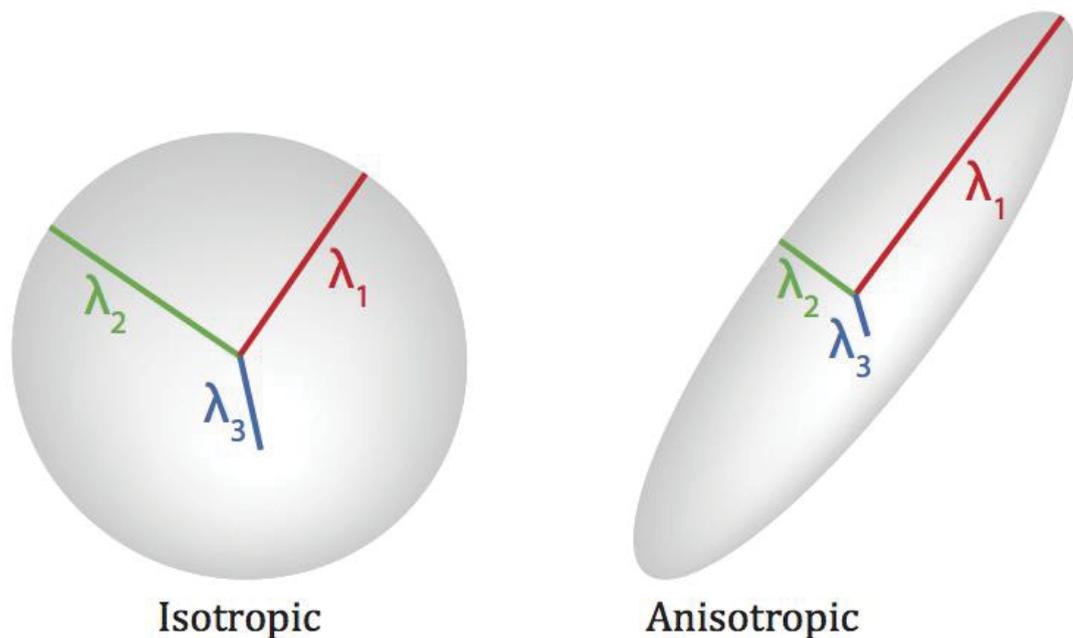
#### 2.3.3.1 Allgemein

Mittels DTI kann der Faserverlauf rekonstruiert werden und somit eine Aussage über die strukturelle Konnektivität verschiedener Areale getroffen werden.

Beim DTI wird im Gegensatz zur VBM die weiße Substanz untersucht. Die Grundlage dieser Technik bildet das je nach umgebenden Strukturen unterschiedliche Diffusionsverhalten von Wassermolekülen im Gehirn. Man geht davon aus, dass die Diffusion durch bestimmte zelluläre Barrieren, wie Membranen, anisotrop, also richtungsabhängig wird (Basser, Mattiello, & LeBihan, 1994; Beaulieu, 2002).

Im MRT wird ein elektrisches Feld erzeugt, welches einen ansteigenden Magnetfeld-Gradienten auf das zu untersuchende Gehirn legt. Durch dieses Feld werden die einzelnen Wassermoleküle in jeder Ebene markiert. Bei einer ersten Messung wird aus einer Richtung die Größe der Magnetresonanzantwort der Wassermoleküle gemessen. Jedes Wassermolekül sendet einen für die Ebene, in der es liegt spezifisches, weil mit unterschiedlicher Energie beladenes, Signal zurück. Nach einiger Zeit wird das anfangs angelegte Magnetfeld umgekehrt und die Messung aus der gleichen Richtung wiederholt. Hat sich das Molekül in dieser Zeit (in Messrichtung) bewegt, spiegelt sich dies in einer Signalveränderung wieder. Bewegungen, die zwischen der Magnetfeldumkehr in Untersuchungsrichtung stattgefunden haben, äußern sich in einer Signalabnahme. Diese Messungen werden nun aus mindestens sechs verschiedenen Richtungen im Raum gemacht. Das ist die minimale Anzahl an Richtungen, welche benötigt wird, um das Diffusionsverhalten des Tensors vollständig zu beschreiben. Um höhere Genauigkeit zu garantieren, wurden bei unseren Untersuchungen Messungen aus 60 Richtungen gemacht. Um die gewonnenen Daten interpretieren zu können, braucht man einen Bezugswert. Dieser wird durch so genannte  $b_0$ - Messungen ermittelt.  $b_0$  beschreibt die Referenz, von der aus die Signalabnahme gemessen wird (Basser, 1995; Le Bihan et al., 2001).

Mit diesen Ergebnissen lässt sich nun das Diffusionsverhalten mittels eines Tensors beschreiben. Dieser wird durch 3 Eigenschaften charakterisiert. Die fraktionelle Anisotropie (FA, auch als *radial diffusivity* bezeichnet: RD) (Basser & Pierpaoli, 1996), die mittlere Diffusivität (*mean diffusivity*: MD) und der Hauptdiffusionsrichtung (*axial diffusivity*: AD). Bildlich kann der Tensor als Ellipsoid dargestellt werden (siehe Abbildung 3), wobei die FA als Exzentrizität, die MD als Größe und die Hauptdiffusionsrichtung durch die Achse des Ellipsoids dargestellt wird (Alexander, Lee, Lazar, & Field, 2007).



$$\begin{aligned} \lambda_1 &= \text{longitudinal (axial) diffusivity (AD)} \\ (\lambda_2 + \lambda_3)/2 &= \text{radial diffusivity (RD)} \\ (\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3)/3 &= \text{mean diffusivity (MD)} \end{aligned}$$

Abb. 3: Bildliche Darstellung eines Tensors. Die hier in der Abbildung als „radial diffusivity (RD)“ beschriebene FA ist für die folgenden Analysen der wichtigste Indikator für einen einheitlichen Faserverlauf. Quelle: [www.diffusion-imaging.com](http://www.diffusion-imaging.com)

Eine Lücke in der Tensor-Berechnung ergibt sich, wenn sich Fasertrakte kreuzen (Wiegell, Larsson, & Wedeen, 2000). In diesem Fall würde sich der Ellipsoid unter Umständen fälschlicherweise als Kugel darstellen, obwohl die Fasertrakte sich aus allen Richtungen kreuzen. In diesem Fall müssen komplexere Modelle zum Einsatz kommen (Frank, 2002; Landman et al., 2012; Tournier, Calamante, Gadian, & Connelly, 2004).

Wie auch bei den VBM-Daten wurden für die kommende Studie alle Daten auf demselben Gerät erhoben. Studien haben gezeigt, dass dadurch Verzerrungen der Daten vermieden werden können (Takao, Hayashi, & Ohtomo, 2011).

### 2.3.3.2 TBSS

Zur weiteren Analyse wird die Tract-based Spatial Statistic (TBSS) (Smith et al., 2006) angewandt. Es wird dafür ein studien-spezifisches Skelett der weißen Substanz angefertigt (siehe Abbildung 4). Hierzu wird ein Standardskelett der weißen Substanz an das aus der Kohorte am besten passendste Gehirn angepasst. Dieses Skelett beinhaltet Trakte der weißen Substanz, bei denen man davon ausgeht, dass sie bei allen Probanden vorhanden sind. Die für diese Berechnung zugrunde gelegte Voxelgröße beträgt  $1\text{mm}^3$ . Jetzt wird diese Schablone auf jeden einzelnen DTI-Scan gelegt und für jeden Voxel des Standardgehirns der größte FA-Wert in der Umgebung ermittelt und senkrecht auf das Skelett projiziert. Diese Methode hat den Vorteil, dass eine gute räumliche Zuordnung der weißen Substanz, gerade der größeren Fasertrakte, gewährleistet wird. Ein weiterer Vorteil dieser Technik liegt darin, dass interindividuelle Unterschiede der weißen Substanz quantifizierbar gemacht werden. Damit schafft TBSS die Voraussetzung für die Durchführung einer Gruppenanalyse, welche bei voxelweisen Vergleichen der FA (ohne Projektion auf ein Skelett von weißer Substanz) in dem Maße nicht möglich ist (Bach et al., 2014; Smith et al., 2006).

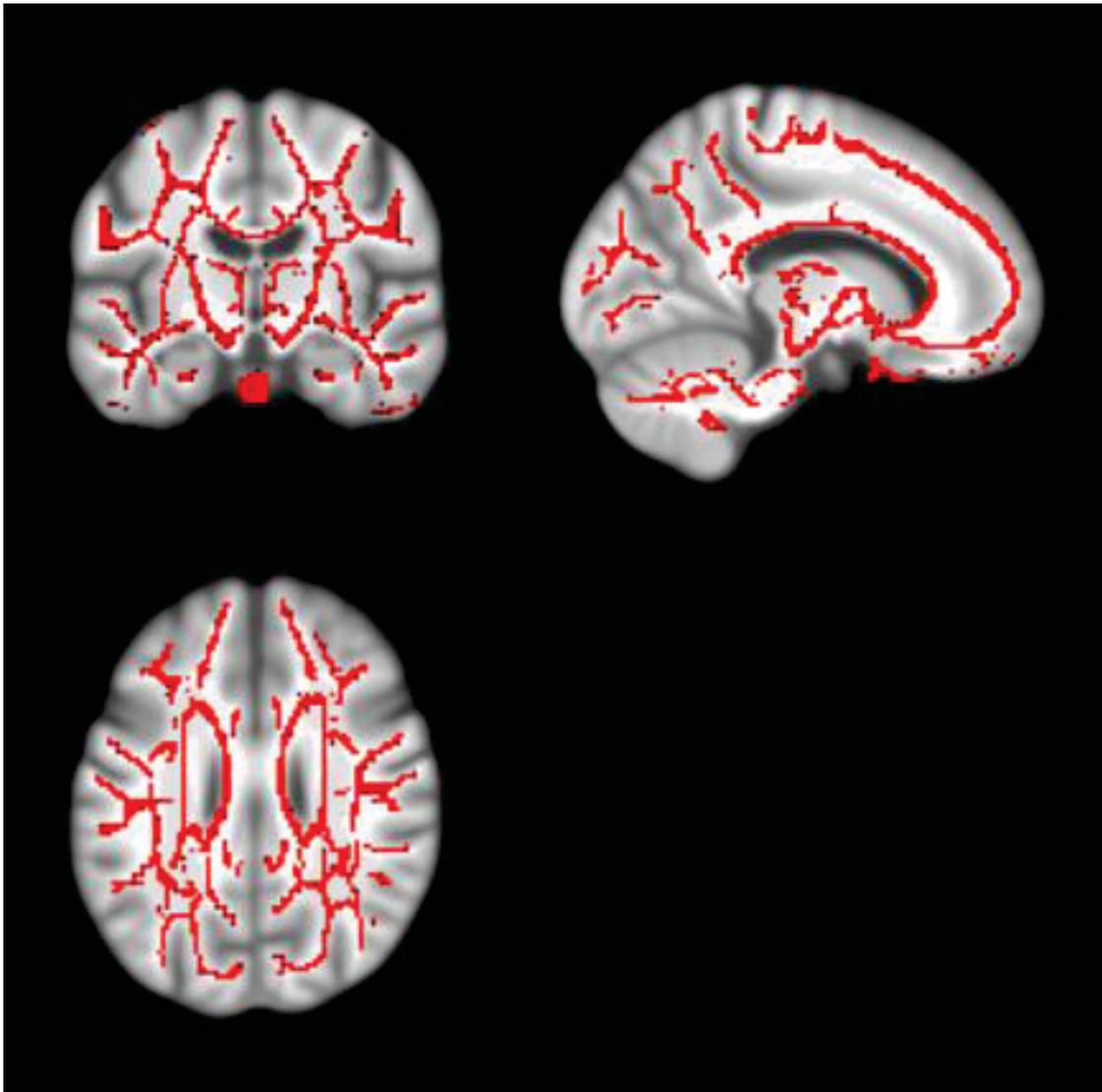


Abb. 4: **FA-Skelett:** Beispielebenen des verwendeten Skeletts für die weiße Substanz

### 2.3.3.3 Statistische Auswertung

Konkret wird auf dieser Basis auf Korrelationen zwischen dem mit motorischer Leistung zusammenhängendem *Cluster* und der FA getestet. Die statistische Auswertung läuft hierbei analog zur Statistik der VBM-Daten. Es wird mittels GLM der Einfluss der untersuchten Variable, dem Volumen des VBM-Clusters, auf die FA jedes Voxels des Skeletts geschätzt. Parallel wird der Einfluss der Kovariaten Alter, Geschlecht, Depressivität, Händigkeit auf die FA auf jedem Punkt des Skeletts der weißen Substanz geschätzt. Dadurch werden die

wichtigsten konfundierenden Faktoren berücksichtigt. Daran anschließend werden post hoc T-Tests durchgeführt und die Signifikanz mittels FWE auf fünf Prozent festgelegt.

Die Interpretation der Daten erlaubt es den Faserverlauf größerer Nervenfaserbündel in Abhängigkeit von dem Volumen bestimmter Bereiche grauer Substanz zu quantifizieren. Je einheitlicher der Faserverlauf in einem bestimmten Bereich, desto gerichteter die Diffusion, was sich in einer größeren Signalabnahme bei der Messung äußert und durch einen größeren FA-Wert angezeigt wird (Alexander et al., 2007).

#### 2.3.4 Resting-state fMRT (RS)

##### 2.3.4.1 Allgemein

Mittels RS kann die parallele Aktivität verschiedener Hirnareale detektiert und somit eine Aussage über die funktionelle Konnektivität getroffen werden. Der Vorteil der RS-Daten besteht darin, dass kurzfristigste Aktivierungen gemessen werden, welche näher an der realen Dynamik der Neurone liegen als die Volumenänderungen der grauen Substanz oder die Änderung der FA in der weißen Substanz.

Beim RS werden Änderungen des Sauerstoffgehaltes im lokalen Blutfluss gemessen (Blood-Oxygen-Level-Dependent Signal = BOLD Signal). Den Probanden wird während der Datensammlung keine spezielle Aufgabe gestellt (ruhiger Wachzustand: *resting state*). Das BOLD Signal kann im MRT aufgrund von unterschiedlichen Magnetresonanzeigenschaften von oxygeniertem im Vergleich zu desoxygeniertem Blut gemessen werden. Steigt die Aktivität in einem bestimmten Bereich an, fallen auch vermehrt Metabolite an, die zu- (und ab-) führenden Gefäße reagieren darauf mit einer Vasodilatation, sodass vermehrt sauerstoffreiches Blut nachfließen kann. Ein zunehmendes BOLD Signal spricht für eine Zunahme der Aktivität (Kida & Hyder, 2006; Yan et al., 2009).

Im *resting state* gibt es Fluktuationen im BOLD Signal in den verschiedenen Hirnarealen. Man geht nun davon aus, dass Areale, die im aufgabenbezogenen

fMRT zusammen arbeiten, auch im RS eine parallele Aktivität aufweisen (Mannell et al., 2010; Smith et al., 2009). Diese parallele Aktivierung an verschiedenen Stellen des Gehirns wird auch als funktionelle Konnektivität bezeichnet (Friston, Frith, Fletcher, Liddle, & Frackowiak, 1996).

#### 2.3.4.2 Datenverarbeitung

Bevor man die Rohdaten weiter verwenden kann, müssen Störfaktoren im BOLD-Signal, hervorgerufen vor allem durch Bewegungen während der Messung (beispielsweise durch Kopfbewegungen, Atmung und Herzschlag), herausgerechnet werden. Störfaktoren müssen kontrolliert werden, weil die entstehenden Artefakte mitunter größer als der eigentlich untersuchte Effekt sind und eine Auswertung so unmöglich wäre.

Zuerst werden alle Bilder in Bezug zum jeweiligen gemittelten Bild des Probanden gestellt. Änderungen durch Bewegung werden dadurch erfasst und quantifiziert. Dann wird das gemittelte Bild auf das „MNI152 group template“ (Holmes et al., 1998) mittels „unified segmentation“ (Ashburner & Friston, 2005) angepasst, also in einen Standardraum gebracht. Die entstehende Deformierung der Bilder kann dann in Beziehung zu den ursprünglichen individuellen EPI Serien (echo planar imaging: eine besonders schnelle MRT-Messesequenz) gebracht werden und Bewegungsartefakte so berücksichtigen. Zuletzt werden die Daten geglättet, mit 5mm FWHM, um übrig gebliebene anatomische Variationen zu kompensieren und um der für die weiteren Analysen benötigten Normalverteilung näher zu kommen. Daran schließt sich die zeitliche Anpassung an. Hierbei wird mittels multipler Regression für die sechs verschiedenen Bewegungsparameter, ihre erste Ableitung, sowie deren quadrierte Werte korrigiert. Weiterhin wird für das mittlere Signal in weißer Substanz und Liquor korrigiert. Da hier keine nennenswerten Fluktuationen im BOLD-Signal auftreten sollten, kann man davon ausgehen, dass Änderungen in diesen Bereichen auf äußere Störfaktoren zurückzuführen sind (Churchill et al., 2012; Shirer, Jiang, Price, Ng, & Greicius, 2015). Zuletzt werden nur Frequenzen zwischen 0,01 und 0,08 Hz betrachtet, der Bereich, in dem sich das BOLD-Signal befindet (Cordes et al., 2001). Kurzweilige, durch andere

Körperfunktionen und Bewegungen beeinflusste, Signaländerungen werden nicht mit in die Betrachtung einbezogen (Starck, Remes, Nikkinen, Tervonen, & Kiviniemi, 2010).

#### 2.3.4.3 Statistische Auswertung

Es werden nun lineare Pearsons Korrelation Koeffizienten zwischen der Zeitserie eines jeden Voxels der Kernregion aus den vorherigen Untersuchungen und allen anderen Voxeln des Gehirns errechnet. Die Ergebnisse (r-Werte) werden mittels Fischer's Z Transformation in eine normalverteilte Variable umgewandelt, um dann mittels Varianzanalyse in SPM auf Signifikanz geprüft werden zu können.

Bei den Analysen wird nicht nur der alleinige Zusammenhang des Aktivierungsverlaufs der Kernregion aus den VMB-Analysen zum Aktivierungsverlauf der restlichen grauen Substanz untersucht, sondern insbesondere auch der Einfluss dieser Zusammenhänge auf die motorische Leistung. Konkret werden hierfür 4 verschiedene Fälle untersucht.

- 1 Erstens wird nach Gebieten gesucht, deren BOLD-Signal mit dem BOLD-Signal der Kernregion positiv korreliert und gleichzeitig eine schlechtere basalmotorische Leistung zeigt, desto ausgeprägter dieser Zusammenhang ist.
- 2 Weiterhin wird nach solchen Gebieten gesucht, welche negativ mit Aktivität der Kernregion korrelieren und bei denen die Basalmotorik umso besser ist, desto ausgeprägter diese negative Korrelation ist.
- 3 Gebiete, deren BOLD Signal positiv mit dem BOLD Signal der Kernregion korreliert und gleichzeitig eine bessere basalmotorische Leistung zeigt, desto ausgeprägter dieser Zusammenhang ist.
- 4 Gebiete, deren BOLD Signal negativ mit dem BOLD Signal der Kernregion korreliert und gleichzeitig eine schlechtere motorische Leistung zeigt, desto ausgeprägter der Zusammenhang ist.

## 2.4 Anatomische Zuordnung

Die sich aus der statistischen Auswertung der MRT-Daten ergebenden Voxel müssen zuletzt einem anatomischen Areal zugeordnet werden.

Diese Zuordnung der verschiedenen Regionen von Interesse zu makro- und mikroanatomischen Gebieten geschieht mittels zytoarchitektonischer Karten der SPM Anatomy toolbox [[www.fz-juelich.de/ime/spm\\_anatomy\\_toolbox](http://www.fz-juelich.de/ime/spm_anatomy_toolbox), (Eickhoff et al., 2005)].

### 3 Ergebnisse

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Analyse der Probanden-Daten sowie der einzelnen MRT-Untersuchungen dargestellt. Die Region, welche sich aus den VBM-Analysen ergab, war hierbei der Grundstein für alle weiteren Analysen der Bilddaten. So weisen alle Gebiete zur strukturellen Kovarianz, Areale weißer Substanz und im RS parallel aktive Gebiete einen Bezug zum Gebiet der VBM-Analysen auf (vgl. Methodenteil).

#### 3.1 Probanden

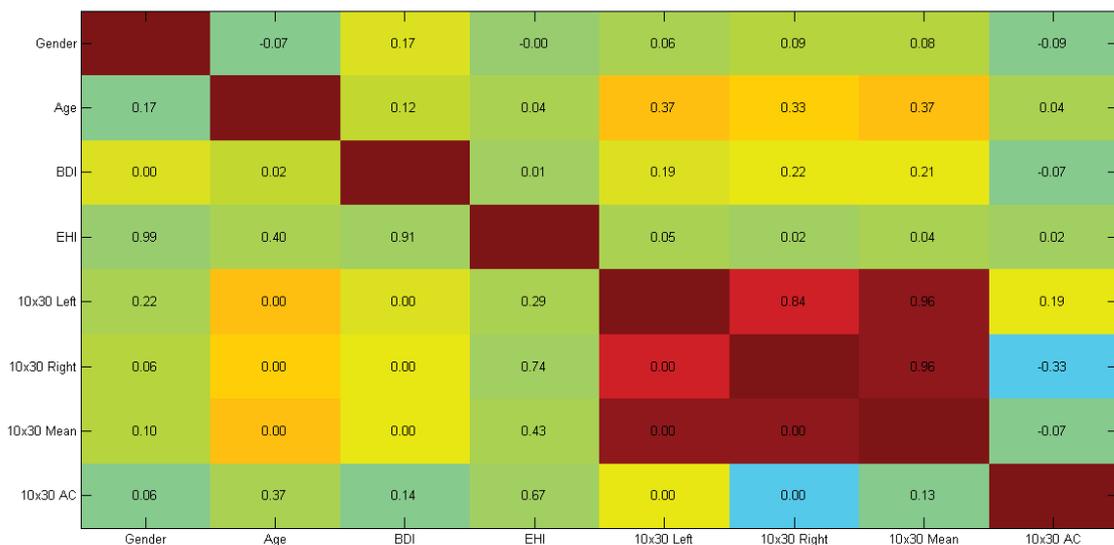


Abb. 5: **Korrelationstabelle:** Korrelationen zwischen den untersuchten Kovariaten untereinander und zur abhängigen Variable ("10x30 Mean"). Rechts der Hauptdiagonale befinden sich die Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman (rho-Werte), links die dazugehörigen Signifikanzwerte (p-Werte). Die Variablen sind von oben nach unten (links nach rechts) gelesen: Geschlecht, Alter, Depressivität, Händigkeit, *Pointing* links, *Pointing* rechts, gemittelt *Pointing*, Lateralität der *Pointing*-Zeiten

"10x30 AC" beschreibt die Lateralität der motorischen Leistung und berechnet sich aus der Differenz der *Pointing*-Zeiten von links und rechts. Diese Definition erklärt ebenfalls die positive Korrelation von "10x30 AC" zu "10x30 Left", sowie die negative Korrelation zu "10x30 Right". Es bestehen jeweils sehr hohe Korrelationen zwischen "*Pointing* rechts" und "-links" zu "*Pointing* mean" ( $\rho=0,96$ ), sowie nur ein geringer Zusammenhang von „*Pointing* mean“ zu "10x30 AC" ( $\rho=-0,07$ ). So kann im Folgenden "10x30 Mean", also die mittlere *Pointing* Zeit, als Maß für die basale Motorperformanz verwendet werden (siehe Methoden).

Des Weiteren bestehen signifikante Korrelationen von Geschlecht, Alter und Depressivität zur mittleren *Pointing*-Zeit. Hier sind vor allem der Einfluss von Alter ( $\rho=0,37$ ) und Depressivität ( $\rho=0,21$ ) als wichtige Faktoren zu nennen.

Im Folgenden werden aufgrund der Ergebnisse dieser Analyse die Effekte von Geschlecht, Alter, Depressivität und Händigkeit auf die Leistung im *Pointing*-Test mittels multipler Regression berücksichtigt.

Nach der Korrektur, das heißt nach Herausrechnen des Anteils, welcher durch die oben genannten Variablen erklärt werden kann, ergibt sich folgendes Bild.

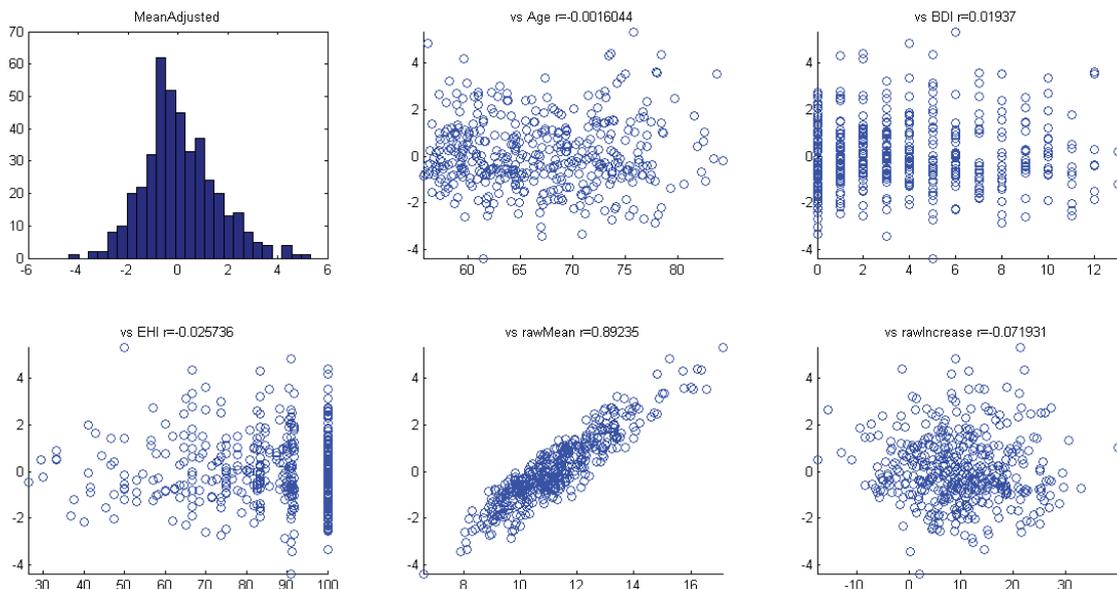


Abb. 6: **Multiple Regression:** Ergebnis der Verteilung nach Korrektur mittels multipler Regression. Oben links ist auf der x-Achse die Abweichung von der mittleren *Pointing*-Zeit (in Sekunden) und auf der y-Achse die Anzahl der Probanden

dargestellt. In den anderen Koordinatensystemen sind auf den x-Achsen die verschiedenen Variablen Alter (in Jahren), Depressivität (nach BDI), Händigkeit (nach EHI), mittlere *Pointing*-Zeit (in Sekunden) und Lateralität (nach „10x30 AC“) jeweils gegen die Abweichung von der mittleren *Pointing*-Zeit (in Sekunden) auf der y-Achse aufgetragen. Man erkennt oben links, dass die mittlere *Pointing*-Zeit nahezu normalverteilt ist. Bei den Kovariaten sind keine relevanten Korrelationen mehr festzustellen (oben in der Mitte und rechts, unten links und rechts), wohingegen das korrigierte mittlere *Pointing* und die ursprüngliche Verteilung eine hohe Korrelation ( $r=0,89$ ) aufweisen (unten in der Mitte). Das spricht für eine erfolgreiche Korrektur der Daten.

## 3.2 VBM – Voxel Based Morphometry

### 3.2.1 Graue Substanz – basale Motorperformanz

Es bestehen negative Korrelationen zwischen der mittleren *Pointing*-Zeit, sowie dem Volumen an grauer Substanz im rostralen Teil des linken inferioren Parietalläppchens (IPL). Dementsprechend korreliert die basalmotorische Leistung positiv mit dem Volumen an grauer Substanz in diesem Bereich. Das beschriebene Cluster setzt sich aus insgesamt 88 Voxeln zusammen (Abbildung 7). Das entsprechende zytoarchitektonische Areal ist „PFcm“ (S. Caspers et al., 2013), makroanatomisch ist das Cluster dem Bereich des Gyrus supramarginalis zuzuordnen.

Negative Korrelationen der grauen Substanz zur basalmotorischen Leistung konnten nicht nachgewiesen werden.

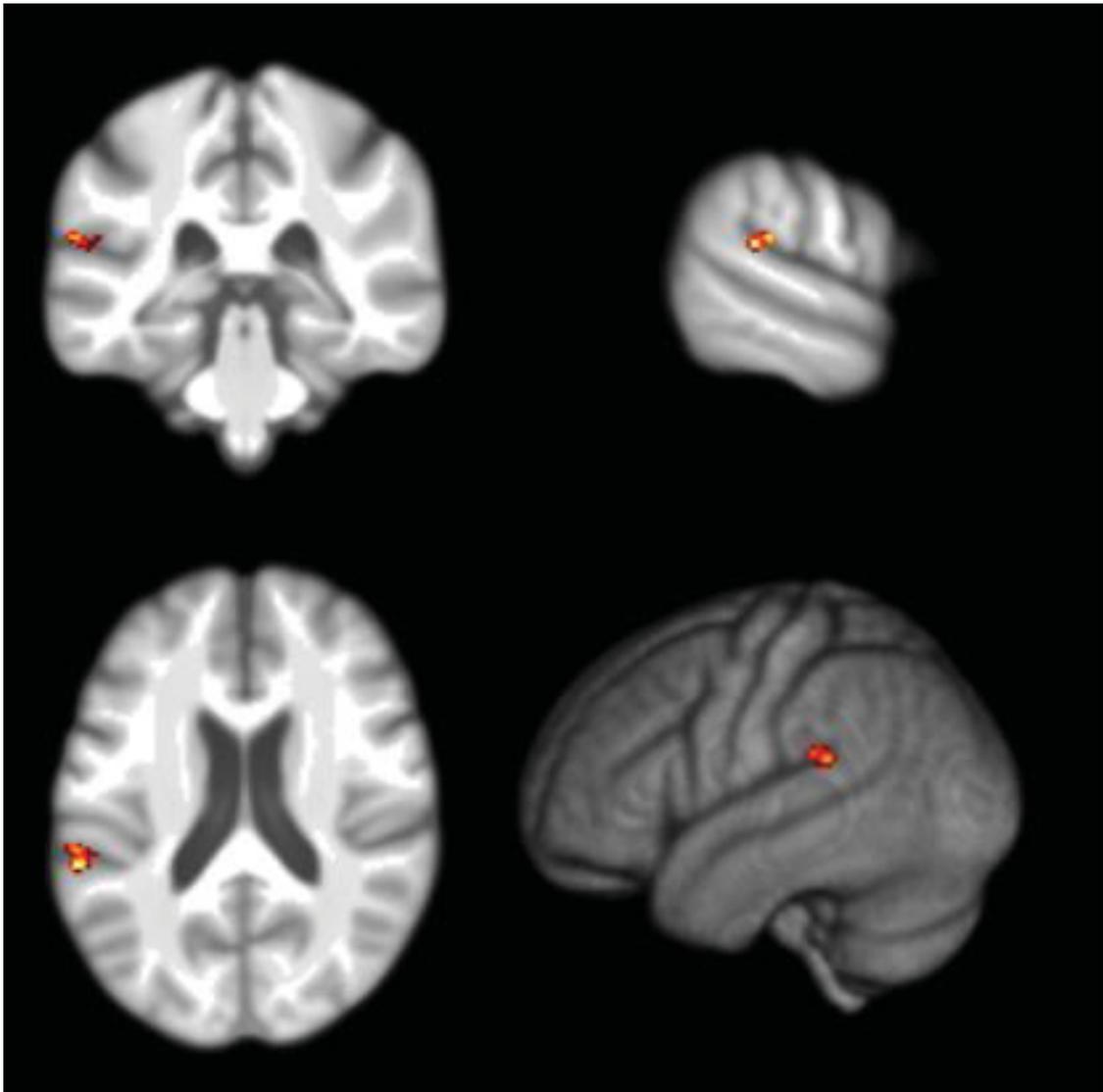


Abb. 7: **VBM-Ergebnis:** Zu sehen ist das Cluster (im Bereich des IPL links) aus einem Frontalschnitt (oben links), einem Sagittalschnitt (oben rechts) und einem Horizontalschnitt (unten links). Die dazu gehörigen Koordinaten sind (-60, -35, +18). Unten rechts ist eine laterale Oberflächenprojektion des positiv mit motorischer Leistung korrelierenden Gebietes zu sehen (k=88 Voxel).

### 3.2.2 „IPL“- graue Substanz

Weiterhin wurden Gebiete mit struktureller Kovarianz des oben beschriebenen Clusters (PFcm) gefunden.

Hierbei finden sich zwei große Cluster im und um den IPL auf beiden Hemisphären. Das größere Cluster hat einen Umfang von 5631 Voxeln und

befindet sich auf der linken Hemisphäre um die Kernregion aus den vorherigen Analysen. Eingeschlossen sind diverse Areale im Bereich des unteren Parietallappens und des oberen Temporallappens (Tabelle 1). Hierbei ist anzumerken, dass die Kernregion strenggenommen selbst nicht zu dem Ergebnis der strukturellen Kovarianz hinzugehört. Ein Gebiet kann per definitionem keine strukturelle Kovarianz zu sich selbst aufweisen.

Das zweite Cluster befindet sich auf der rechten Hemisphäre und beinhaltet ähnliche Gebiete, allerdings örtlich beschränkter auf den hinteren Teil um die Sylvische Fissur. Es setzt sich aus 947 Voxeln zusammen (Abbildung 8).

<b>Makroanatomie</b>	<b>Mikroanatomie</b>	<b>Clustergröße</b>	<b>Center of Gravity-Koordinate</b>
linker unterer Parietallappen (IPL)	PFcm, PFop, PF, PFt	5631 Voxel	MNI: -56 -30 21
linker oberer Temporallappen	TE 1.0, TE 1.1, TE 1.2, TE 2.1, TE 2.2, TE 3		
linkes Operculum	OP 1, OP2, OP4, OP5, OP6		
rechter unterer Parietallappen (IPL)	PFcm, PFop, PF	947 Voxel	MNI: 52 -19 16
rechter oberer Temporallappen	TE 1.0, TE 1.1, TE 1.2, TE 2.1, TE 2.2		
rechtes Operculum	OP 1, OP4, OP5		

Tabelle 1: **Strukturelle Kovarianz zu PFcm links.**

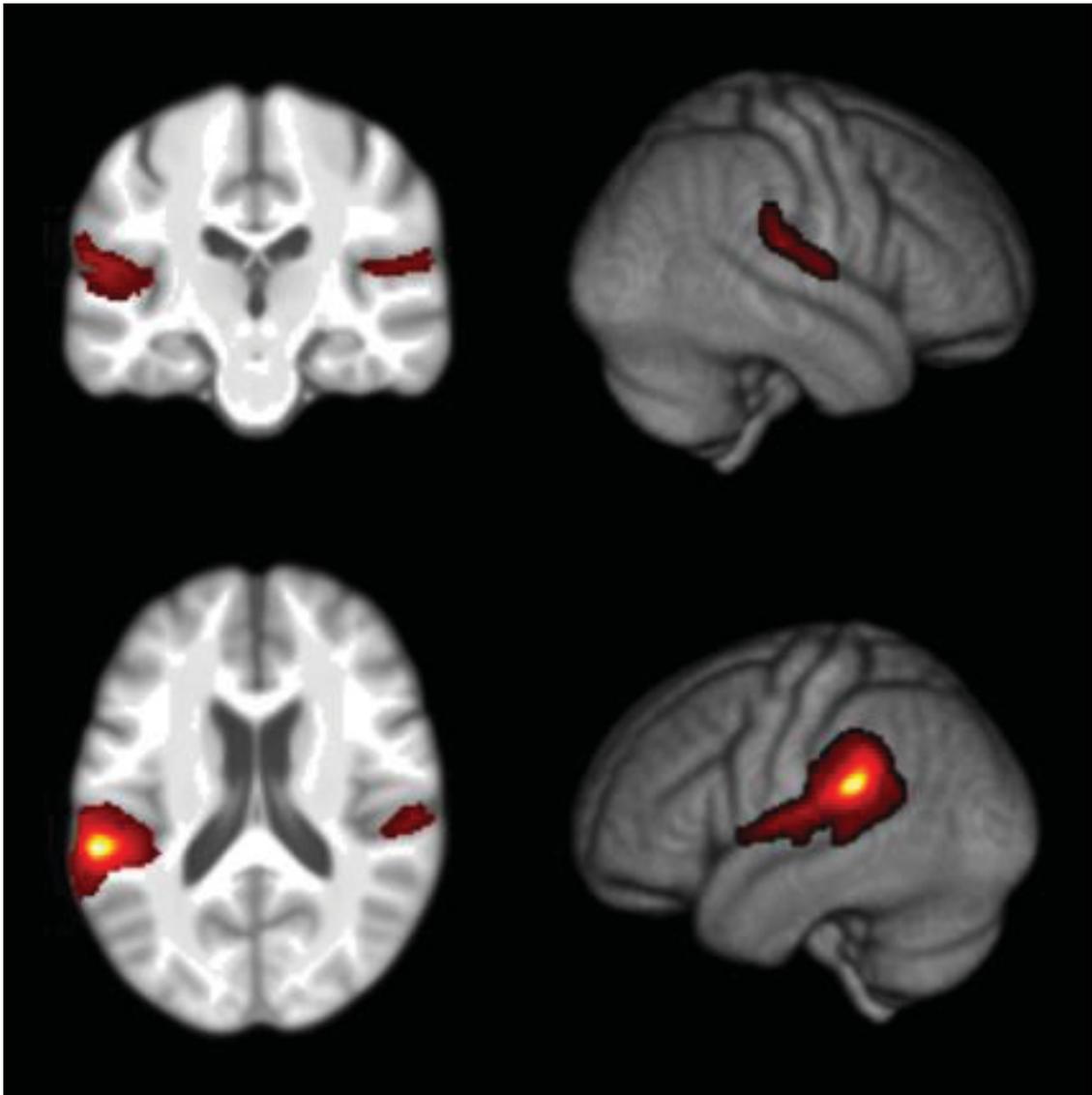


Abb. 8: **Strukturelle Kovarianz-Ergebnis:** Zu sehen sind die Cluster (bilateral im hinteren bis mittleren Bereich der Sylvischen Fissur) aus einem Frontalschnitt (oben links) und einem Horizontalschnitt (unten links). Unten rechts ist eine laterale Oberflächenprojektion des positiv mit dem Volumen des IPL-Clusters aus vorherigen Analysen korrelierenden Gebietes auf der linken Hemisphäre zu sehen (k=5631 Voxel), oben rechts ein weiteres korrelierendes Cluster mit Projektion auf die rechte Hemisphäre (k=947 Voxel).

### 3.3 DTI – Diffusion Tensor Imaging

Es bestehen positive Korrelationen zwischen der lokalen FA im Bereich des Corpus Callosum (CC) und dem Volumen des Clusters aus den Analysen zum

Volumen der grauen Substanz (IPL). Hierbei sind vor allem rostrale Bereiche (Teile des Rostrums und Genus des CC) signifikant korrelierend, aber auch nach weiter okzipital (dem Truncus des CC entsprechend) ist die FA in den die Hemisphären verbindenden Arealen der weißen Substanz größer (die Diffusion gerichteteter), je größer das Volumen des IPL links ist (Abbildung 9). Lediglich im Splenium ist kein nennenswerter Zusammenhang festzustellen. Zur anatomischen Zuordnung siehe Abbildung 10.

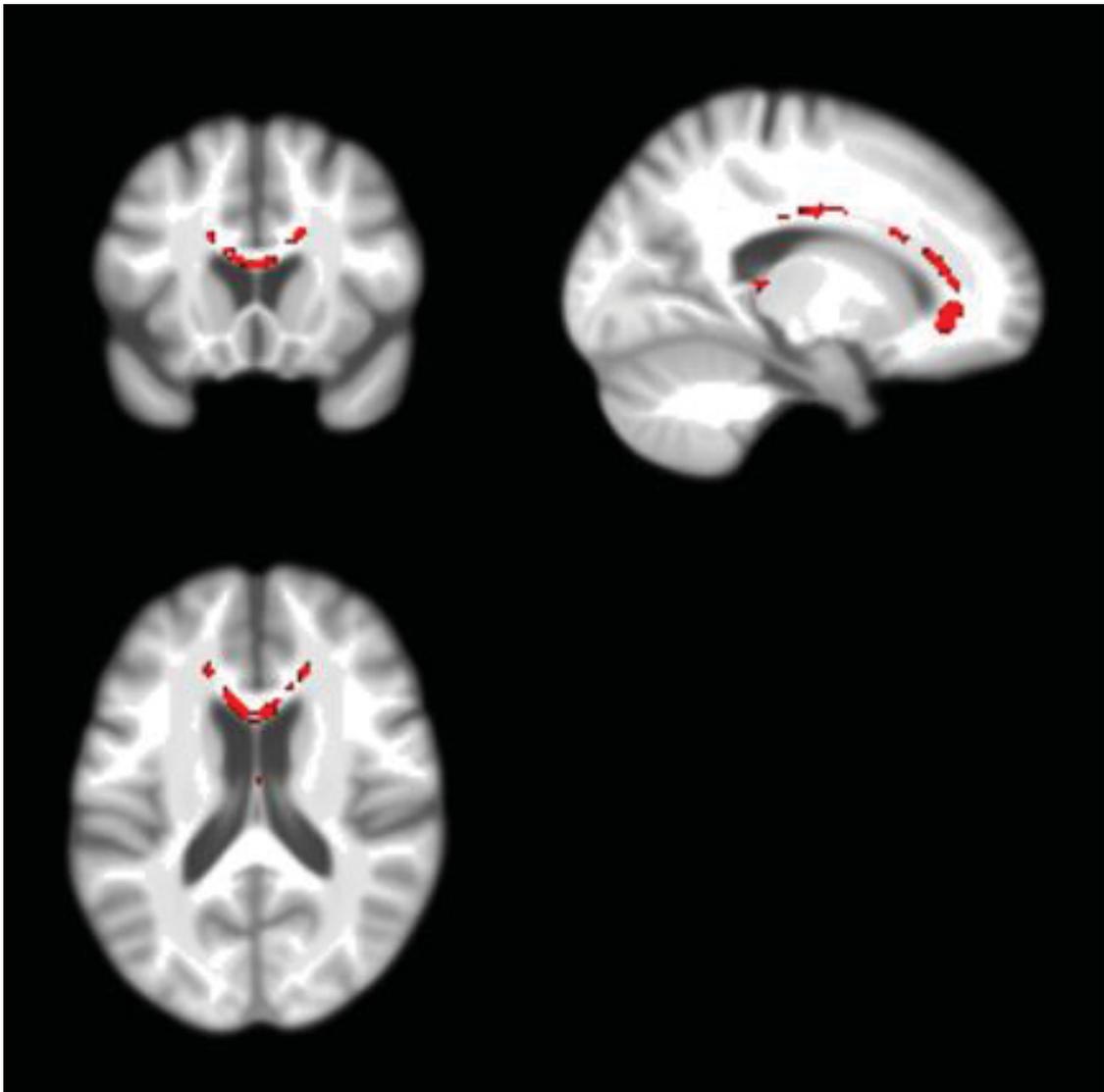


Abb. 9: **DTI-Ergebnis:** Zu sehen sind die Voxel (vor allem im Bereich des CC), von denen die FA positiv mit dem Volumen des beschriebenen Clusters im linken IPL korreliert, aus einem Frontalschnitt (oben links), einem Sagittalschnitt (oben rechts) und einem Horizontalschnitt (unten links).

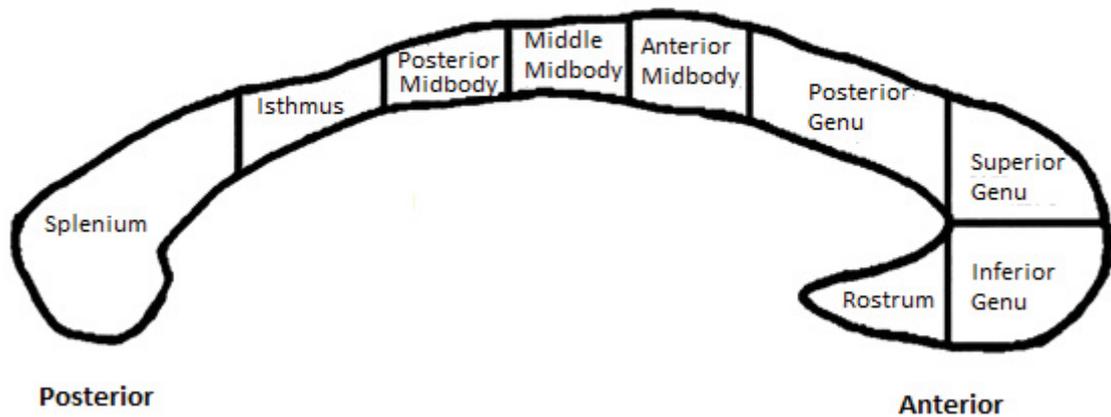


Abb. 10: **Anatomie des CC:** Zur Verdeutlichung der Gliederung des CC. Positive Korrelationen zum Volumen des linken IPL wurden vor allem in den anterioren Anteilen beobachtet. Abbildung modifiziert von (Highley et al., 1999)

### 3.4 RS - Resting State fMRT

#### 3.4.1 Korrelierendes BOLD – schlechtere Leistung

Die Fluktuationen im BOLD-Signal in einem Cluster aus 124 Voxeln im linken Thalamus korreliert positiv mit der BOLD-Aktivität des „IPL-Clusters“ (= gleiches funktionelle Netzwerk) und umso ausgeprägter diese funktionelle Konnektivität ist, desto länger ist die benötigte mittlere *Pointing*-Zeit (Abbildung 11). Demnach geht eine parallele Aktivität beider Gebiete mit einer Verschlechterung der basalmotorischen Leistung einher.

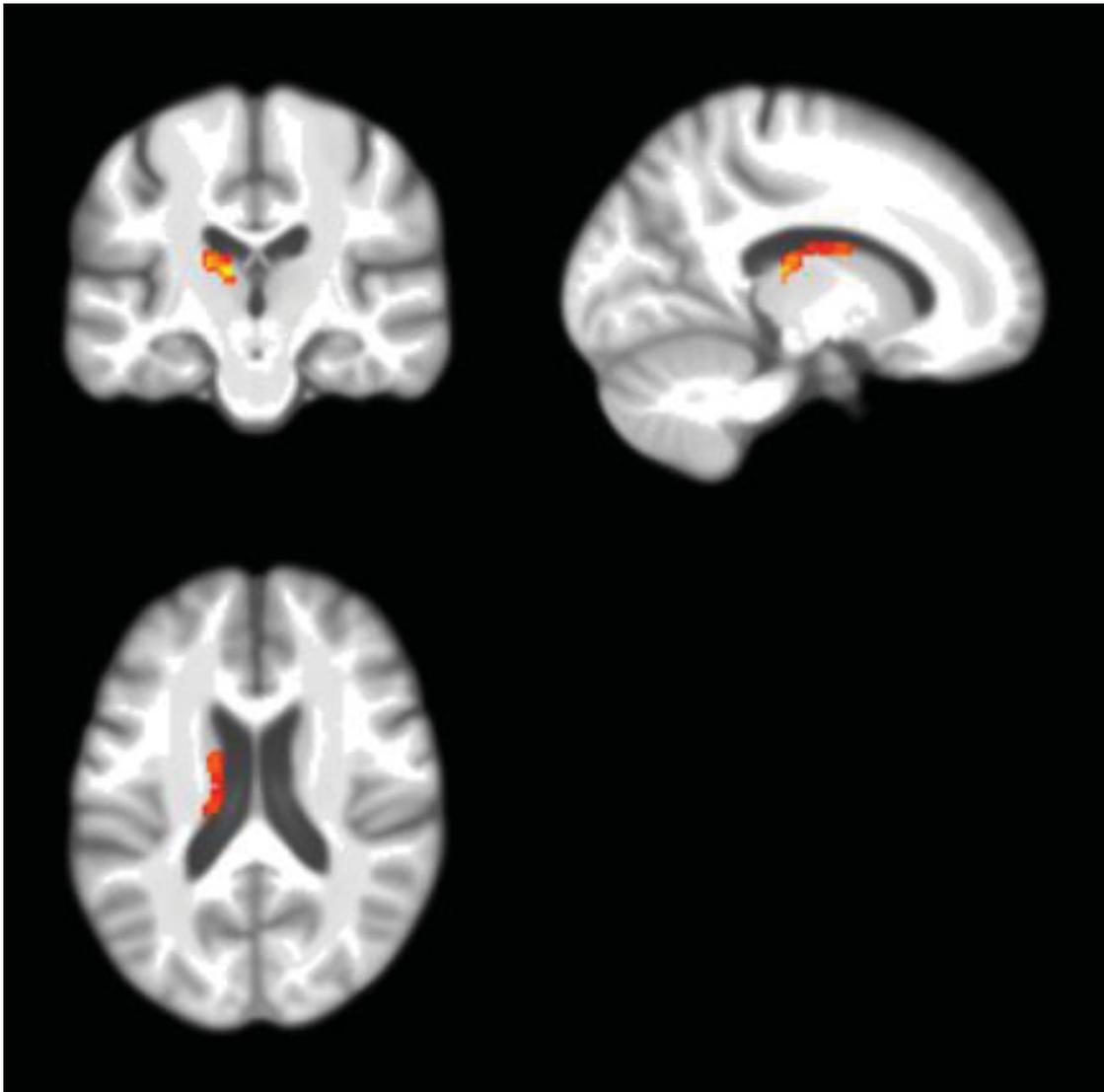


Abb. 11: **RS-Ergebnis 1:** Zu sehen ist das Cluster (im linken Thalamus) aus einem Frontalschnitt (oben links), einem Sagittalschnitt (oben rechts) und einem Horizontalschnitt (unten links). Die dazu gehörige Peak-Koordinate ist (MNI: -16, -26, 12). n=124 Voxel.

### 3.4.2 Antikorrelierendes BOLD – bessere Leistung

Die BOLD-Aktivität in einem Cluster aus 109 Voxeln im rechten (Ponto-) Zerebellum (Crus 1+2) korreliert negativ mit dem BOLD-Signal des „IPL-Clusters“ und umso ausgeprägter diese Antikorrelation ist, desto besser ist die basalmotorische Leistung (= desto kürzer ist die benötigte mittlere *Pointing*-Zeit)

(Abbildung 12). Also umso getrennter beide Gebiete arbeiten, im Sinne eines antikorrelierten BOLD-Signals, desto besser ist die basalmotorische Leistung.

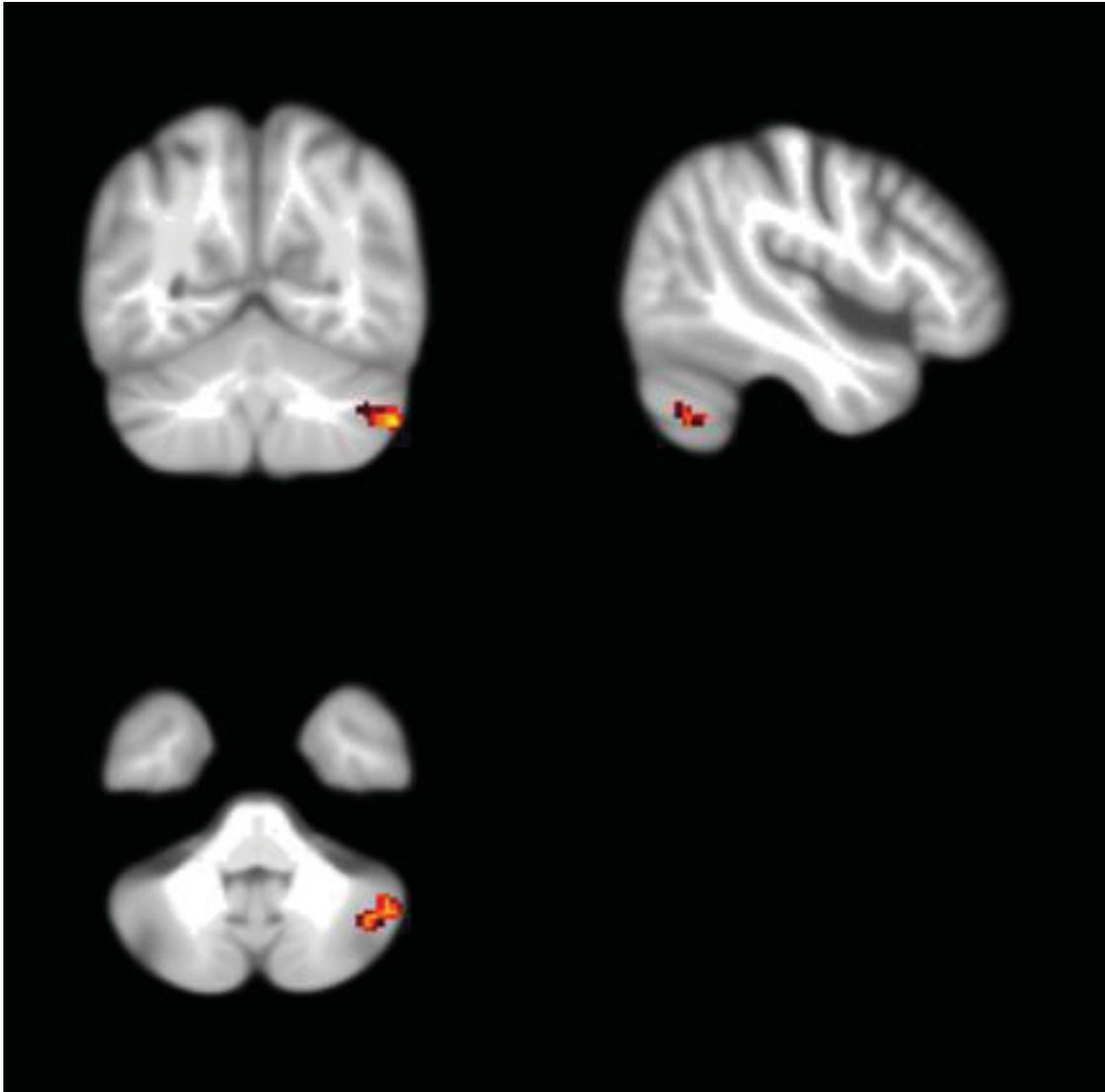


Abb. 12: **RS-Ergebnis 2:** Zu sehen ist das Cluster (im rechten Zerebellum) aus einem Frontalschnitt (oben links), einem Sagittalschnitt (oben rechts) und einem Horizontalschnitt (unten links). Die dazu gehörige Peak-Koordinate ist (MNI: 40, -64, -38). n=109 Voxel.

### 3.4.3 Andere

Für die beiden anderen untersuchten Zusammenhänge, parallelere Aktivität geht mit besserer Leistung einher (3.) und antiparallelere Aktivität geht mit schlechterer Leistung einher (4.), gab es keine signifikanten Ergebnisse.

## 4 Diskussion

Bislang gibt es nur wenige Studien, welche die verschiedenen Modalitäten des MRT vereinen. Beispiele für ein solches Vorgehen finden sich nur aus jüngster Vergangenheit und selten auf motorische Fragestellungen bezogen wie zum Beispiel in der Untersuchung von Steele et al. (Steele, Scholz, Douaud, Johansen-Berg, & Penhune, 2012). In dieser Untersuchung wurden ebenfalls VBM-, DTI- und fMRT-Daten verwendet um strukturellen Korrelate der Leistung in einem Motorsequenz-Test zu detektieren. Der Vorteil des multimodalen Vorgehens ist, dass verschiedene Bereiche der Konnektivität abgedeckt werden und miteinander in Beziehung gebracht werden können. Zu diesen Bereichen gehören die bereits angesprochene strukturelle, funktionelle und morphometrische Konnektivität. Durch diese unterschiedlichen Facetten kann eine umfassendere, die Komplexität des menschlichen Gehirns besser abbildende Idee entstehen, wie funktionelle Netzwerke im Gehirn aufgebaut sind.

Das motorische System ist eines der am besten untersuchten funktionellen Systeme des menschlichen Gehirns. So gibt es viele Untersuchungen über die Lokalisation und Vernetzung verschiedener Hirnareale, welche mit der Motorik assoziiert sind. Im Folgenden wird versucht, die Ergebnisse der Studie in einen Kontext zu bereits bestehenden Erkenntnissen zu setzen. Hierbei wird der Schwerpunkt darauf gelegt, die aus unseren Analysen hervorgehenden Gebiete in ihre Rolle im motorischen System einzuordnen.

### 4.1 VBM Daten

Es stellt sich primär die Frage, welcher Teil der Motorik durch die VBM-Analyse abgebildet wurde. Eng damit verbunden ist die Frage, was genau der 10x30 Test misst. Es sind verschiedene Hypothesen denkbar, welche Fähigkeit am entscheidendsten zur erfolgreichen Durchführung des Testes war. Die

Ergebnisse anderer Untersuchungen zur Funktion des (vorderen) IPL, die im Folgenden erläutert werden, legen nahe, dass es sich um ein Areal höher geschalteter Motorik handelt. Im vorderen unteren Partietalläppchen scheint die somatomotorische Integration eine führende Rolle zu spielen. Außerdem scheinen in der umschriebenen Region zielgerichtete Hand-Objekt Interaktionen repräsentiert zu sein.

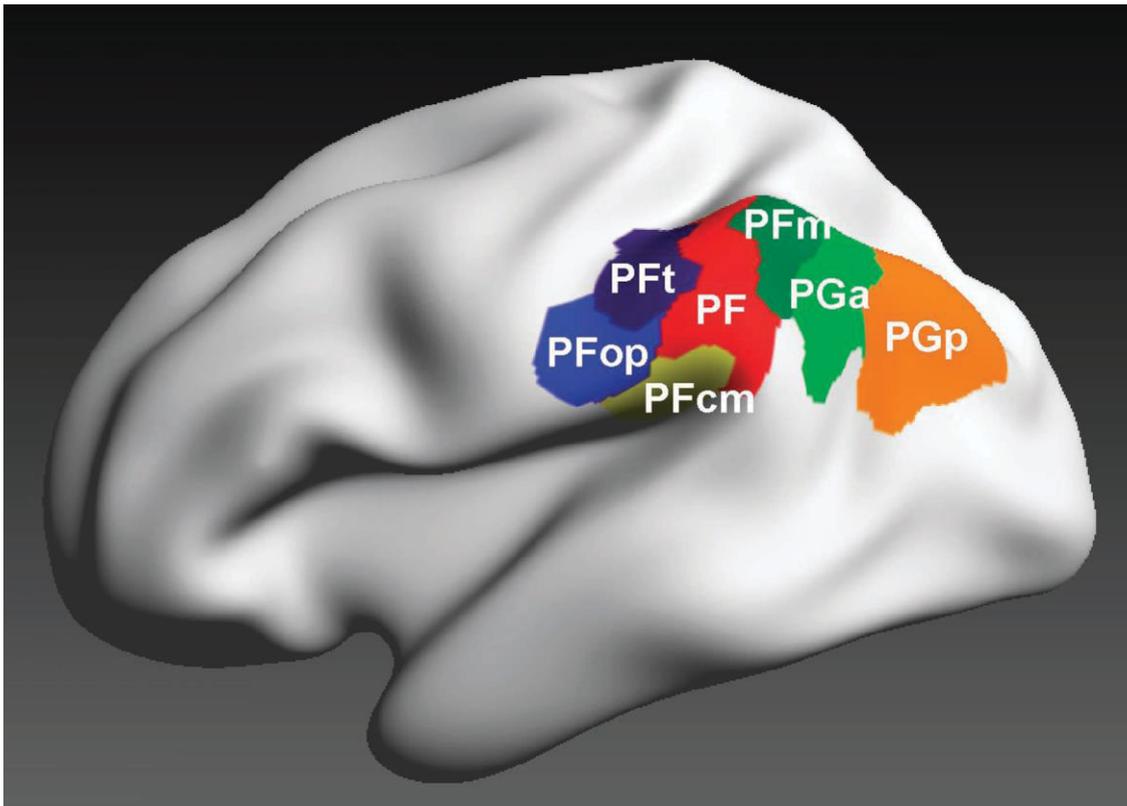


Abb. 13: **Zytoarchitektur des IPL:** Im ventralen Anteil des IPL, im occipialen Bereich der Sylvischen Fissur findet sich die Kernregion im Areal PFcm (S. Caspers et al., 2008)

Zur anatomischen Einordnung der Kernregion aus den VBM-Analysen wurden zytoarchitektonische Karten der Anatomy toolbox verwendet. Der Bereich im linken IPL wurde von Caspers et al. kartiert. Das Areal PFcm im IPL links liegt demnach im Brodmann Areal 40, dem unteren Teil des Gyrus supramarginalis entsprechend, mit Anteilen um die hintere Sylvische Fissur (Abbildung 13). Auffällig sei in diesem Bereich, dass PFcm links auch nach Korrektur für das

Ganzhirnvolumen ein 1,8 mal größeres Volumen bei Männern als bei Frauen aufweist (S. Caspers et al., 2008). Für die von uns durchgeführte Untersuchung ergibt sich dadurch die Frage, ob die Ergebnisse nicht einen geschlechtsspezifischen Unterschied abbilden. So könnte man annehmen, dass die in der Untersuchung besseren motorischen Testergebnisse der Männer zu dem ohnehin bei Männern größere PFCm links einen signifikanten Zusammenhang vortäuschen. Demnach müsste das Gebiet PFCm bei jeder Leistung, bei denen Männer durchschnittlich besser abschneiden, einen signifikanten Zusammenhang zeigen. Hier zeigt sich die Wichtigkeit der Korrektur für das Geschlecht (vgl. Methodenteil). Durch die Integration des Geschlechtes als Kovariate in der Berechnung ist sichergestellt, dass nur geschlechtsunspezifische Ergebnisse dargestellt werden.

#### *Motorische Funktionen des linken IPL*

Invasive Tests zur motorischen Verarbeitung im Parietallappen wurden an Affen durchgeführt. Dazu testeten Fogassi et al. (Fogassi & Luppino, 2005) Motorfunktionen im Parietallappen an Makaken mittels elektrischer Ableitung einzelner Neurone. Hier wurde in den Hirnregionen, welche dem rostralen IPL des Menschen entsprechen, eine Aktivität bei Ausführung zielgerichteter Hand(-Mund) Bewegungen und Greifbewegungen beobachtet, sowie eine enge Verbindung durch weiße Substanz mit F5 (ventrales prämotorisches Areal). Weiterhin zeigte sich eine Entladung einzelner Neurone je nachdem welche Bewegung darauf folgend ausgeführt werden sollte. Dies spreche für eine Organisation der Neurone in Ketten, wobei jede individuelle Kette für ein bestimmtes Ziel, also einen bestimmten Bewegungsablauf stehe. Es wurde auf Grundlage weiterer Ergebnisse ein Synergismus zwischen Sensorik / visuellen Informationen und Motorik zur Handlungskonstruktion in diesen Hirnarealen vermutet. Diese Sensomotorische Integration hoher Ordnung sei die Basis für höhere Motorfunktion (Fogassi & Luppino, 2005). Auch wenn diese Studie am Affen durchgeführt wurde, gibt sie doch Hinweise, dass es sich auch beim IPL des Menschen um ein höheres Motorareal handelt. Bei Betrachtung des 10x30 Tests ist es auch hier vorstellbar, dass die visu- und sensomotorische

Verarbeitung einen hohen Stellenwert besitzt. Der Test besteht zu großen Teilen aus der visuellen Neuausrichtung und Abstimmung mit motorischen Handlungen. Zum anderen sind auch bei jeder Bewegung verschiedene sensorische Stimuli mit der Motorik in Einklang zu bringen. So ist zum einen die Stellung des Armes und der Hand im Raum (Interozeption), aber auch das Erfasten des zu drückenden Knopfes (Exerozeption) und die Abstimmung dieser sensorischen Informationen mit dem Motorplan von entscheidender Bedeutung zur erfolgreichen Durchführung des 10x30 Testes. Demnach unterstützen unsere Testergebnisse die These, dass es sich bei dem linken IPL um ein Gebiet sensomotorischer Integration handelt.

Ähnliche Ergebnisse mit anderen Schwerpunkten zeigen Untersuchungen aus 2008. Rozzi et al. (Rozzi, Ferrari, Bonini, Rizzolatti, & Fogassi, 2008) untersuchten hier ebenfalls an Makaken den IPL. Hier wurde eine somatotope Ordnung festgestellt, mit Repräsentation der Hand auf das zytoarchitektonische Areal PFG. Daneben konnte gezeigt werden, dass viele Neurone zielgerichtet aktiv waren, so beispielsweise auch bei zwei antagonistischen Bewegungen, wie der Extension und Flexion des Armes. Weiterhin wurde auch in dieser Studie auf die Rolle der sensomotorischen Transformation in diesem Bereich hingewiesen (Rozzi et al., 2008). Die in dieser Studie beschriebene Somatotopie deckt sich sehr gut mit den Ergebnissen der VBM-Analyse. Die Kernregion wurde mittels Anatomy toolbox dem zytoarchitektonischen Gebiet PFCm zugeordnet, welches, wenn man die artenübergreifenden Unterschiede betrachtet, nahezu dem in der Studie für Handmotorik zuständigen Areal entspricht. Auch das Ergebnis, dass einige Neurone bei antagonistischen Bewegungen aktiv sind, deckt sich mit den Ergebnissen aus unserer Studie. Der 10x30 Test besteht zum überwiegenden Teil aus kurzen, einfachen, sich entgegengesetzten Bewegungen und gute Leistungen gehen mit großen Volumina im IPL links einher.

Unterstützt werden die Befunde der Untersuchungen an Makaken durch fMRT-Studien an Menschen. Jastorff et al. (Jastorff, Begliomini, Fabbri-Destro, Rizzolatti, & Orban, 2010) wiesen 2010 auch beim Menschen eine zielgerichtete Aktivierung im IPL nach, die abhängig vom beobachteten Bewegungsmuster (drücken, ziehen etc.) war, nicht jedoch vom Effektor (Hand,

Fuß etc.). Das bedeutet Handlungen, welche mit demselben Ziel verbunden waren, aktivierten dieselben Hirnareale, unabhängig davon, welches Körperteil die Bewegung ausführte. Daraus ergebe sich, dass der IPL die Beziehung von Objekt zu Handelndem abspeichert (Jastorff et al., 2010).

Eine weitere fMRT Studie zur Funktion des linken IPL beim Menschen zeigte, wie auch in den Untersuchungen am Makaken, einen Einfluss auf somatomotorische und somatosensorische Integration, vor allem bei der Verarbeitung innerer und äußerer sensorischer Informationen. Es wurde eine erhöhte Aktivität im rostralen linken IPL bei Hand-Objekt Interaktionen nachgewiesen, unabhängig davon, ob die sensorische Information durch eine Illusion oder eine tatsächliche Bewegung ausgelöst wurde (Naito & Ehrsson, 2006). Bei dem von uns verwendeten 10x30 Test könnte ebenfalls diese Interaktion von Hand und Objekt (Knöpfe) von entscheidender Rolle gewesen sein. In der oben genannten Studie ist eine erhöhte Aktivität gemessen worden, in unserer Untersuchung zum IPL sind jedoch Aussagen über das Volumen getroffen worden. Auch wenn damit zwei verschiedene Modalitäten verglichen werden, kann man trotzdem indirekt (im Vergleich zu denselben Ergebnissen zweier strukturellen Untersuchungen) davon ausgehen, dass beide Untersuchungen sich gegenseitig unterstützen. Der Zusammenhang von Funktion (Aktivität) und Struktur ist eine der grundlegenden Annahmen in dieser Art der Untersuchung (Bigler, 1998; Mazziotta et al., 1991).

Diese Ergebnisse werden durch eine fMRT Studie aus dem Jahr 2014 von van Elk (van Elk, 2014) bestätigt. Im linken IPL seien demnach Handstellungen für die Benutzung von Objekten gespeichert. Weiterhin spiele der linke IPL auf dieser Grundlage eine wichtige Rolle für die Planung von objektgerichteten Handlungen. Ebenfalls die Semantik, also die Art und Weise wie man Objekte benutzt, bestimmter Handlungen sei hier repräsentiert. Diese Ergebnisse seien auch durch andere Läsionsstudien bekräftigt. Ein weiteres Ergebnis der Arbeit ist, dass eine größere Vorhersagbarkeit einer Aufgabe mit einer höheren Aktivität des IPL links einhergeht (van Elk, 2014). Auch bei der von uns durchgeführten Studie spielt die Aktion mit äußeren Objekten eine Rolle. So ist für das Drücken des Knopfes, wenngleich die Bewegung an sich sehr einfach ist, ein gewisses Verständnis für die Interaktion Hand – Knopf notwendig. Auch

die Vorhersagbarkeit der Bewegungen ist bei der Durchführung des 10x30 Tests in sehr hohem Maße gegeben.

Durch Desmurget et al. (Desmurget & Sirigu, 2012) wurde ein Einfluss vom IPL links auf das Bewusstwerden von motorischen Intentionen nachgewiesen. So haben intraoperative Stimulationen bei den Untersuchten einen diffusen Willen zur Bewegung hervorgerufen, ohne dass die genaue Bewegung benannt werden konnte. Der Effektor beziehungsweise die Körperregion in der die Bewegung stattfinden sollte konnte hingegen benannt werden. Weiterhin wurde die Bewegung bei höheren Spannungen, anders als bei später aktiven Motorarealen, nicht ausgeführt. Daraus wurde geschlossen, dass der IPL ein höher geschaltetes Areal ist, bei dem der Motorplan noch nicht entworfen ist (Desmurget & Sirigu, 2012). Diese Studie unterstreicht den Verdacht, dass es sich beim IPL um ein Gebiet handelt, welches höhere motorische Fähigkeiten repräsentiert. Hierbei ist auffällig, dass durch die Stimulation der Effektor benannt werden konnte, was anderen Studien in diesem Bereich widerspricht. Vergleiche hierzu die oben genannte Studie von Jastorff et al. (Jastorff et al., 2010), bei der eine Aktivierung des IPL unabhängig vom Effektor beschrieben wurde. Man könnte die Bewusstheit über den möglichen Effektor allerdings auch der Tatsache der Somatotopie in dem Gehirnnareal zuschreiben. Diese somatotopie Gliederung ist vielen anderen Studien für den IPL belegt (Cunningham, Machado, Yue, Carey, & Plow, 2013; Desmurget & Sirigu, 2012; Fogassi & Luppino, 2005; Jastorff et al., 2010). Klarer wird diese Interpretationsmöglichkeit, wenn man die Art der Untersuchung betrachtet. Bei der intrakraniellen Stimulation kann man davon ausgehen, dass alle Neurone in dem gereizten Areal beeinflusst werden. Demnach auch Neurone, welche beispielsweise die Somatotopie festlegen und somit natürlich auch mit Körperteilen assoziiert sind. Jastorff et al. hingegen maßen die Aktivierung. Somit wäre es möglich, dass nur die „bewegungselektiven“ Neurone aktiv waren, wohingegen die Aktivierung der „somatotopen“ Neurone nur eine untergeordnete Rolle spielte.

Rushworth et al. (Rushworth, Johansen-Berg, Gobel, & Devlin, 2003) nahmen aufgrund ihrer und anderer Studien an, dass im linken vorderen IPL die von ihnen so genannte motorische Aufmerksamkeit (original: „motor attention“)

lokalisiert ist. Dieser Begriff beschreibt zum einen die Vorbereitung einer Bewegung, zum anderen aber auch die Fähigkeit zum Umleiten und Ändern einer begonnenen Bewegung der Hand beziehungsweise des Armes (Rushworth et al., 2003). Es wird auf Läsionsstudien verwiesen, bei denen der Bereich um die Sylvische Fissur auf der linken Hemisphäre mit der Funktion von komplexen zielgerichteten (Hand-) Bewegungen assoziiert ist. Zielgerichtete Handbewegungen seien demnach erschwert oder teils unmöglich, wenn Läsionen in den oben beschriebenen Bereichen (in denen auch der vordere IPL liegt) vorliegen (Haaland, Harrington, & Knight, 2000). Dies liege an der Unfähigkeit die sensomotorische Repräsentation der Hand vorherzusagend neu auszurichten. Diese Fähigkeit sei hingegen von großer Bedeutung für das Ausführen schneller repetitiver Bewegungen, sowie die Benutzung von Objekten (Rushworth et al., 2003). Auch diese Studienergebnisse decken sich mit den Ergebnissen der VBM-Analyse. Da ein größeres Volumen im linken IPL mit besserer motorischer Leistung in einem Test einhergeht, welcher schnelle repetitive Handlungen testet, erscheint es logisch, dass bei Läsionen in diesem Bereich eben jene Bewegungen erschwert sind. Auch die Fähigkeit, begonnene Bewegungen zu ändern und umzuleiten, ist in oben genannter, wie unser Untersuchung mit denselben Hirnarealen assoziiert.

### *Pointing-assozierte Gebiete*

Wie einleitend erwähnt gibt es bislang keine Studien, welche sich mit dem 10x30 Test beschäftigen. Das macht es schwer, vergleichende Daten der leistungspsychologischen Seite unserer Untersuchung zu finden. Dennoch gibt es andere Studien, welche sich mit Zeigebewegungen auseinandersetzen.

fMRT Untersuchungen von Astafiev et al. (Astafiev et al., 2003) zeigen starke Parallelen zu den Ergebnissen unserer VBM- und Kovarianz-Analysen. In der angesprochenen Studie wurden die BOLD-Signale gemessen, welche während der Vorbereitung und Ausführung von Zeigebewegungen und okulomotorischen Aufgaben (Sakkaden) auftraten. Die Zeigebewegungen wurden nach einem vorbereitenden visuellen Stimulus unter Fixation der Schulter durchgeführt.

Es zeigte sich, dass bei Zeigebewegungen unter anderem in einem Gebiet im linken IPL eine verstärkte Aktivität nachzuweisen war. Dieses Gebiet war vor allem selektiv für die Vorbereitung auf Zeigebewegungen aktiv (im Vergleich zur Vorbereitung auf Sakkaden) und befand sich am unteren Rand des IPL, dem Gyrus angularis und Gyrus supramarginalis entsprechend. Die Aktivität war sowohl bei der Vorbereitung, als auch der Ausführung der Zeigebewegung nachzuweisen. Weiterhin war sie, unabhängig von der benutzten Hand, auf die linke Hemisphäre lateralisiert. Astafiev et al. gehen davon aus, dass diese Gebiete eine wichtige Rolle in der Motorplanung spielen (Astafiev et al., 2003).

Die Ergebnisse zeigen große Parallelen zu den Ergebnissen unserer Studie. So legen beide Studien nahe, dass die vorderen, unteren Bereiche des linken IPL stark mit Zeigebewegungen beider Hände assoziiert sind. Dies ist besonders erstaunlich, wenn man die unterschiedlichen Untersuchungsmethoden betrachtet. Somit können kurzzeitige Veränderungen der Aktivität (fMRT) sowie langfristige Veränderungen des Volumens (VBM) in den gleichen Lokalisationen mit Zeigeverbindungen in Zusammenhang gebracht werden. Weiterhin bestehen diese Parallelen trotz der unterschiedlichen Art des *Pointing*. Daraus kann man folgern, dass das Gebiet im unteren IPL weit weniger spezifisch für einen bestimmten Test (zum Beispiel den von uns verwendeten 10x30 Test) ist, als vielmehr bei verschiedenen Arten von Zeigebewegungen eine Rolle spielt.

#### *Fazit VBM*

Zusammenfassend kann man festhalten, dass es einige Untersuchungen zur Funktion des IPL links gibt, welche sich größtenteils mit den Ergebnissen aus der von uns durchgeführten Arbeit decken. Demnach werden vor allem motorische und sensorische Informationen im linken IPL zusammengeführt, beispielsweise um die Stellung der Hände im Raum abzustimmen. Konkreter bestätigt unsere Studie, dass in den ventralen Teilen des IPL (wozu auch das zytoarchitektonische Areal PFcm gehört) Hand-Objekt Interaktionen verarbeitet werden. Diese Funktionen spielen unter anderem eine Rolle bei der Durchführung und Planung von Zeigebewegungen.

## 4.2 Strukturelle Kovarianz

Bei der Ansicht der strukturellen Kovarianz fällt vor allem auf, dass Gebiete in unmittelbarer Umgebung der Kernregion im linken IPL, sowie deren korrespondierende Gebiete der rechten Hemisphäre signifikante Ergebnisse liefern. Diese Erkenntnisse decken sich mit anderen Untersuchungen, bei denen ebenfalls deutlich wurde, dass das Volumen derselben Region der anderen Hemisphäre eine hohe strukturelle Kovarianz aufweist (Mechelli, Friston, Frackowiak, & Price, 2005).

Andere Untersuchungen stellen zusätzlich fest, dass benachbarte Areale dazu neigen, höhere Korrelationen im Volumen zu haben. Zurückgeführt wird das auf eine (funktionelle) Segregation des Gehirns und den damit verbundenen Mechanismen wie *Clustering* (also das Zusammenfassen Areale gleicher Funktion) (Alexander-Bloch et al., 2013; Chen, He, Rosa-Neto, Germann, & Evans, 2008).

Demnach lassen sich die Ergebnisse eher als allgemeines Phänomen bei der Analyse von struktureller Kovarianz erklären, als dass von studienspezifischen Phänomenen ausgegangen werden kann.

Generell wird davon ausgegangen, dass genetische Einflüsse, normale Entwicklungs- und Alterungsprozesse, gemeinsame trophische Einflüsse und Plastizität durch Lernen und Erfahrung die grundlegenden Mechanismen sind, denen strukturelle Kovarianz zugrunde liegt (Evans, 2013).

## 4.3 DTI Daten

Um die strukturelle Konnektivität der Kernregion im linken IPL zu detektieren, wurde mittels DTI nach Bereichen der weißen Substanz gesucht, deren FA positiv mit dem Volumen der Kernregion (PFcm im IPL) korreliert. Die Idee dahinter ist, dass ein großes Volumen der grauen Substanz mit einer besseren Verbindung durch weiße Substanz einhergeht, wenn beide dem gleichen funktionellen System angehören. Dies könnte beispielsweise dadurch erklärt

werden, dass eine erhöhte Aktivität im IPL, sowie Bahnen der weißen Substanz im selben funktionellen System, zum einen das Volumen der grauen Substanz vergrößert und zum anderen die Myelinisierung, ausgedrückt in einer erhöhten FA, verbessert. Die Lokalisation der korrelierenden FA könnte demnach Hinweise auf Regionen geben, welche mit dem Kerngebiet funktionell und strukturell zusammenarbeiten.

Die Lokalisation und Benennung der Bereiche der weißen Substanz ist aufgrund von einem Mangel an genauen Karten schwieriger als bei der Zuordnung der Gebiete der grauen Substanz. Dennoch hat sich nach der Auswertung ein relativ klares Bild ergeben, in dem sich zeigt, dass die FA vor allem in großen Teilen des vorderen und mittleren CC positiv mit dem Volumen des IPL (PFcm) korreliert. Das CC stellt die größte Kommissur und damit den größten die Hemisphären untereinander verbindenden Teil der weißen Substanz dar.

#### *Fasertrakt-Verbindungen des linken IPL*

Es gibt bereits wenige Untersuchungen über die Fasertrakt-Verbindungen des (linken) rostralen IPL am Menschen, sowie an korrespondierenden Gebieten des Makaken. In diesen Untersuchungen sind die interhemisphärischen Verbindungen allerdings nicht als mit dem IPL im Zusammenhang stehend genannt.

Caspers et al. (S. Caspers et al., 2011) ermittelten mittels probabilistischer Fasertrakt Analyse, dass die rostralen Anteile des IPL eine Verbindung zu oberen Anteilen des Parietallappens, sowie zu somatosensorischen Gehirnregionen aufweisen. Daneben wurden im gesamten IPL Verbindungen zum unteren Frontal- und hinteren Temporallappen, sowie zur Insula nachgewiesen (S. Caspers et al., 2011). Diese Studie deckt sich zu großen Teilen mit invasiven Tracer-Untersuchungen am Makaken (Gregoriou, Borra, Matelli, & Luppino, 2006). Beim Versuch die Ergebnisse unserer Studie mit den oben genannten zu vergleichen muss die unterschiedliche Art der Untersuchung angemerkt werden. Mit unserer Anwendung des DTI wird nur ein

indirekter Zusammenhang zwischen der weißen Substanz und dem Kerngebiet hergestellt. Demnach widersprechen die oben vorgestellten Ergebnisse unseren Ergebnissen nicht. Vielmehr ergänzen sie die Sichtweise zur Konnektivität im Bereich des unteren Parietallappens. So decken sich die Ergebnisse von Caspers et al. in Teilen relativ gut mit den Befunden der Analyse zur strukturellen Kovarianz. Es fällt auf, dass die Gebiete, mit denen der IPL links verbunden ist (s. Caspers et al.) grob denen entsprechen, welche ein korrelierendes Volumen zum linken IPL zeigen (s. Ergebnisse zur strukturellen Kovarianz). Auch in Ihrer Analyse zur Konnektivität werden Gebiete im Parietallappen, dem unteren Frontallappen und hinteren Temporallappen beschrieben.

Weitere Untersuchungen zur strukturellen wie funktionellen Konnektivität des linken IPL wurden durch Wang et al. durchgeführt. Mittels probabilistischer Faserverfolgung ausgehend vom linken Zytoareal PFcm und unmittelbar benachbarten Arealen wurden strukturelle Verbindungen zum linken Operculum, dem linken ventralen prämotorischen Kortex, dem linken unteren Gyrus frontalis, dem linken oberen Parietallappen, sowie dem linken oberen Gyrus temporalis beschrieben (Wang et al., 2012). Auch diese Studie bestätigt die teilweise überlappenden Ergebnisse von struktureller Konnektivität des linken IPL und struktureller Kovarianz (also korrelierendem Volumen der grauen Substanz). Das hier ein Zusammenhang besteht liegt nahe. Es ist vorstellbar, dass graue und weiße Substanz desselben strukturellen (und funktionellen) Systems durch parallele Beanspruchung auch eine paralleles Wachstum aufweisen. Mit Wachstum sind hier die Größenzunahme der grauen Substanz, sowie die Myelinisierung der weißen Substanz gemeint.

Die Autoren dieser Studie merken in ihrer Studie allerdings den großen Unterschied zwischen anatomischen und funktionellen Konnektivitätsmustern an. Dieser Unterschied unterstreiche die Wichtigkeit einer feinkörnigen Untersuchung im linken IPL (Wang et al., 2012). Ähnliche Probleme werden auch in anderen Studien beschrieben (Mechelli et al., 2005).

Wie diese Aussage zeigt, ist es schwer einen direkten funktionellen Zusammenhang zwischen dem IPL links und den damit korrelierenden

Bereichen der weißen Substanz herzustellen. Auf unsere Studie bezogen kann das CC demnach nicht direkt als der Fasertrakt angesehen werden, welcher unmittelbar beide IPL verbindet, wie man es beispielsweise bei der Ansicht der strukturellen Kovarianz erwarten könnte. Da das Volumen der IPL beider Hemisphären miteinander korreliert und außerdem ein positiver Zusammenhang zu der FA in die Hemisphären verbindenden Bahnen besteht könnte man leicht zu dieser Annahme kommen. Die oben vorgestellten Studien geben jedoch keinen Hinweis darauf, dass beide IPL über das CC direkt verbunden sind. Diese Aussage lässt sich aufgrund unserer Studiendaten nicht bestätigen.

Ein klareres Bild ergibt sich, wenn man die Funktion von beiden Areale von Interesse betrachtet. Hier scheint es eine gemeinsame Basis zu geben. So sind der IPL (wie oben beschrieben), als auch die bei uns korrelierenden Bereiche des CC (wie im Folgenden belegt) Teile des motorischen Systems. Wie genau weiße und graue Substanz interagieren ist fraglich. Mögliche Theorien werden im Anschluss diskutiert.

### *Motorische Funktionen des CC*

Es gibt verschiedene Untersuchungen zur anatomischen und funktionellen Gliederung des CC, welche teilweise sehr gut in das Bild passen, welches sich durch die Ergebnisse unserer Studie ergibt.

Es gibt Untersuchungen, bei denen bei Patienten chirurgisch, zur Kontrolle einer sonst unbeherrschbaren Epilepsie, teilweise oder komplett das CC durchtrennt wurde. Aus der Beobachtung und Auswertung der Symptomatik dieser Patienten, konnten teilweise Beziehungen zwischen anatomischer Topographie und der damit verbundenen Funktion hergestellt werden. So findet der Transfer von Informationen für die Motorkoordination nach Aussage einiger dieser Studien in dem mittleren Teil des Genu statt (Caille, Sauerwein, Schiavetto, Villemure, & Lassonde, 2005). Auch andere Studien zeigen, dass Axone im vorderen Bereich des CC Motorinformationen zwischen den Frontallappen übermitteln (Funnell, Corballis, & Gazzaniga, 2000).

Somatosensorische Informationen werden diesen Studien nach durch hintere Teile des Genu geleitet (Caille et al., 2005).

Unterstützt wurden diese Ergebnisse durch DTI-Studien. Hier wurde die Verbindung in den verschiedenen Teilen des CC zu Kortexarealen untersucht. Dabei zeigte sich, dass sich die zentralen Anteile des CC, dem Truncus entsprechend, durch Fasern zusammensetzen, welche prämotorische und motorische Kortexareale verbinden (Hofer & Frahm, 2006; Wahl et al., 2007; Zarei et al., 2006). Verbindungen der Parietallappen hingegen kreuzen durch die hinteren Anteile (posteriorer Truncus und Splenium) des CC (Dougherty, Ben-Shachar, Bammer, Brewer, & Wandell, 2005).

Gestützt werden diese Befunde durch zahlreiche Ergebnisse aus Untersuchungen mittels fMRT. Dabei konnte gezeigt werden, dass beim Informationstransfer zwischen prämotorischen Kortexarealen das vordere CC beteiligt ist (Fabri, Polonara, Mascioli, Salvolini, & Manzoni, 2011). Diese Aktivierung wurde interpretiert als der Transfer eines prämotorischen Programms, welcher zu einem motorischen Output führt. Weiterhin konnte ein erhöhtes BOLD Signal in zentralen Teilen des CC bei der Durchführung von motorischen Aufgaben, sowie ein erhöhtes BOLD Signal in den hinteren Teilen des Truncus bei taktiler Stimulation gezeigt werden (Fabri et al., 2011; Meyer, Roricht, Graf von Einsiedel, Kruggel, & Weindl, 1995).

Bei der von uns durchgeführten Studie waren vor allem hohe Korrelationen zwischen Volumen im linken IPL (PFcm) und der FA im Bereich des Genu aufgefallen. Die oben beschriebenen Studien kommen eindeutig zu dem Ergebnis, dass es sich bei den im Bereich des vorderen CC kreuzenden Fasern um solche handelt, welche mit der Motorfunktion assoziiert sind. Dies spiegelt sich auch in unseren Ergebnissen wider. Auch die Ergebnisse der DTI-Studien, in denen Areale im Truncus mit Motorik in Verbindung gebracht werden decken sich mit unseren Ergebnissen.

### *Fazit DTI*

Zusammenfassend ist anzunehmen, dass der linke IPL Teil eines funktionellen motorischen Systems ist, bei dem die interhemisphärische Kommunikation von Bedeutung ist. Da ein größeres Volumen mit einer strukturell besseren Verbindung (höhere FA) einhergeht, macht es den Anschein, dass die interhemisphärische Zusammenarbeit zwischen prämotorischen und motorischen Kortexarealen (wie in den Studien nachgewiesen) über das vordere CC mit dem IPL von entscheidender Bedeutung ist. Auffällig ist, dass keine direkten Korrelationen der FA mit der motorischen Leistung festzustellen sind. Man hätte erwarten können, dass sich auch hier ein Zusammenhang zwischen Leistung und FA in motorische Informationen leitenden Teilen der weißen Substanz (wie das vordere CC) festzustellen ist. Die gewonnenen Daten sprechen eher dafür, dass die umschriebenen Bereiche des CC ein Bindeglied zwischen assoziativen Feldern und sekundär motorischen Arealen darstellen (vergleiche dazu auch Abbildung 1).

### 4.4 RS fMRT

Bei der Analyse der RS-Daten sind zwei Gebiete von Relevanz. Zum einen findet sich ein positiver Zusammenhang der Aktivität des linken IPL mit Teilen des linken Thalamus. Ein weiterer, mit der Aktivität des linken IPL negativ korrelierender Befund, liegt im Bereich der rechten Kleinhirnhemisphäre.

### *Motorische Funktionen des Thalamus*

Es ist bereits lange bekannt, dass der Nucleus ventralis anterolateralis des Thalamus in motorische Schaltkreise integriert ist. So weiß man, dass dieser Teil Afferenzen unter anderem vom Kleinhirn und den Basalganglien bekommt und Efferenzen an motorische Kortexareale schickt (Horne & Butler, 1995). Die genaue anatomische Zuordnung der Gebiete im Thalamus konnte nicht erfolgen, da noch keine zytoarchitektonischen Karten zur Verfügung standen

(Stand: September 2015). Dennoch kann man davon ausgehen, dass es sich bei den in der Aktivität mit dem linken IPL korrelierenden Gebieten um Anteile des motorischen Thalamus handelt.

An Affen wurden in Studien durch die anterograde und retrograde Verfolgung von Fasertrakten, mittels verschiedener Tracer, reziproke Verbindungen des IPL zu verschiedenen Teilen des Thalamus nachgewiesen (Schmahmann & Pandya, 1990; Weber & Yin, 1984). Ähnliche Ergebnisse wurden durch die elektrische Stimulation in Teilen des Thalamus gewonnen. Es zeigte sich eine Aktivierung des ipsilateralen IPL bei Stimulation des lateralen Pulvinars (Matsuzaki, Kyuhou, Matsuura-Nakao, & Gemba, 2004)

Die Ergebnisse legen nahe, dass Teile des linken Thalamus einen hemmenden beziehungsweise kontrollierenden Einfluss auf den linken IPL haben, da bessere funktionelle Synchronität beider Gebiete mit schlechteren motorischen Leistungen einhergeht. Dies hingegen widerspricht bisherigen Erkenntnissen, welche klar von einem aktivierenden (glutamatergen) Einfluss des Thalamus auf den Motorkortex ausgehen (Hauber, 1998).

Eine Interpretationsmöglichkeit besteht darin, dass der Thalamus als Umschaltstelle einen „Umweg“ darstellt, welcher eine gewisse Zeit benötigt und somit für längere *Pointing*-Zeiten sorgt. Vor dem Hintergrund den Thalamus als „Tor zum Bewusstsein“ zu betrachten wäre es vorstellbar, dass Bahnen, die den Thalamus umgehen (denkbar wäre ein „Gedankenloses *Pointing*“) für schnellere Testergebnisse sorgen, als der Weg über den Thalamus („Bewusstes *Pointing*“).

### *Motorische Funktionen des Pontozerebellums*

Das andere Gebiet von Interesse, welches sich aus den RS Daten ergibt, konnte der rechten Kleinhirnhemisphäre (Pontozerebellum) zugeordnet werden. Das Pontozerebellum ist mit der Modulation, Kontrolle und Weiterentwicklung von Bewegungsplänen, welche das Zerebellum von supplementär- und prämotorischen Zentren der anderen Hemisphäre erreichen, assoziiert. Damit spielt es eine entscheidende Rolle in der Feinabstimmung von zielgerichteten

Bewegungen. Die Efferenzen führen über den motorischen Thalamus zum Kortex (Horne & Butler, 1995; Houck & Person, 2014).

Es gibt Untersuchungen die zeigen, dass der IPL der kortikale Teil dieser Schleifen sein kann (Clower, West, Lynch, & Strick, 2001). So wurde beim Affen mittels Faserverfolgung mit einem viralen Tracer eine Verbindung des vorderen IPL (7b beim Makaken) zum Zerebellum nachgewiesen. Diese Verbindung habe die Aufgabe, Informationen zur anpassenden Rekalibrierung von Auge-Hand-Koordination zu übermitteln (Clower et al., 2001; Massion & Rispal-Padel, 1986). Die kontralaterale Aktivität im rechten Zerebellum, welche negativ mit dem Aktivitätsmuster des linken IPL korreliert, könnte auf einer bekannten Kreuzung pontiner Fasern basieren, die beide Gebiete miteinander verbinden (Clower et al., 2001).

Kontraintuitiv erscheint, dass das Zerebellum eine negative Korrelation der Aktivität mit dem linken IPL zeigt. Es ist stark diskutiert, welche Mechanismen einem negativen BOLD Signal zugrunde liegen (Moraschi, DiNuzzo, & Giove, 2012). Gemeinhin wird ein negativ korrelierendes BOLD Signal interpretiert als eine zunehmende Aktivierung in einem Gebiet, welche mit einer aktiven neuronalen Hemmung des anderen Gebietes einhergeht (Wade, 2002). In diesem Zusammenhang scheint es nicht verständlich, warum das Zerebellum und der IPL, welche, wie bereits erläutert, in denselben funktionellen Schleifen eine Rolle spielen, eine antikorrelierende Aktivität aufweisen. Eine Interpretationsmöglichkeit besteht darin, dass das Zerebellum überschießende Bewegungen verhindert. Diese Funktion ist bekannt (Roostaei, Nazeri, Sahraian, & Minagar, 2014). Besonders plastisch sind in dem Zusammenhang auch die Ausfallerscheinungen bei zerebellären Schäden (Coco & Perciavalle, 2015). Aus dieser Sichtweise würden sich beide Gebiete im selben System befinden und die neuronale Hemmung des Zerebellums wäre, durch den kontrollierenden Einfluss den es ausübt, erklärt. Diese Hypothese bedarf allerdings weiterer Klärung.

Die durch Massion et al. (Massion & Rispal-Padel, 1986) bereits 1986 beschriebene Verbindung von Zerebellum über den Nucleus ventralis lateralis (VL, der sogenannte „motorische Thalamus“) zu parietalen Bereichen im Affen,

die dem IPL entsprechen, deckt sich erstaunlich genau mit den Ergebnissen aus unseren RS-Analysen. Aus unseren Ergebnissen lässt sich hingegen nicht direkt eine Richtung des Informationsflusses vorhersagen. Auch über die Art der gegenseitigen Beeinflussung der verschiedenen Gebiete kann nur gemutmaßt werden. In Anbetracht der bereits bestehenden Erkenntnisse jedoch unterstreichen unsere Befunde den Einfluss der umschriebenen Gebiete in den motorischen Regelkreisen. Welche genaue Rolle sie in diesen Regelkreisen spielen, kann nur teilweise aus bisherigen Forschungsergebnissen geschlossen werden und sollte Teil weiterer Untersuchungen sein.

#### *Fazit RS fMRT*

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass die RS-Ergebnisse unserer Studie Ausdruck einer funktionellen Beziehung verschiedener mit Motorik assoziierter Gebiete sind. Insgesamt wird der bisherige Wissensstand zum Zerebello-Thalamo-Kortikalen Informationsfluss durch unsere Daten bestätigt. Zum einen werden die Ergebnisse unserer Studie zur funktionellen Konnektivität gut durch Ergebnisse der Wissenschaft zur strukturellen Konnektivität der beteiligten Gebiete gestützt. Zum anderen wurde in Teilen der Studien eine funktionelle Zuordnung der Gebiete im Zerebellum, Thalamus und IPL nachgewiesen, die sich gut mit unseren Erkenntnissen decken. Als Beispiele kann man in diesem Zusammenhang die Feinabstimmung von zielgerichteten Bewegungen im Pontozerebellum, sowie die Abstimmung von Auge-Hand-Koordination in der Zerebello-Thalamo-Kortikalen Schleife nennen. Bei dem von uns durchgeführten *Pointing*-Test dürften diese Motorfunktionen ebenfalls von großer Bedeutung gewesen sein. Auf der anderen Seite ist es schwer mittels der vorliegenden Daten eine suffiziente Aussage über die Interaktion der verschiedenen beteiligten Gebiete untereinander zu treffen. Es bleibt zu klären, welche genaue Rolle die einzelnen Gebiete in diesem motorischen System einnehmen.

## *Ausblick*

Über künftige klinische Anwendungsgebiete wäre zu diskutieren, wobei hier angemerkt werden muss, dass das Verfahren seine Vorteile vor allem in der Gruppenanalyse hat. In der klinischen Anwendung hingegen würde die Auswertung von den Bildern einzelner Patienten im Vordergrund stehen. In diesem Zusammenhang ist festzuhalten, dass ein Einsatz der Technik (noch) keine aussagekräftigen Prognosen erlaubt. Beispielsweise ist es trotz der bestehenden Zusammenhänge nicht möglich, durch Messung des Volumens der grauen Substanz im linken vorderen IPL eine Aussage über die motorische Leistung zu treffen. Die interindividuelle Varianz wäre bei gesunden Probanden zu groß, um ernsthafte Prognosen zu erstellen.

Um umfassende und einheitliche Zuordnung von zerebralen Regionen gewährleisten zu können, ist es wichtig, dass in Zukunft weitere Gebiete kartiert werden. Das würde die untersucherabhängigen Unterschiede minimieren, die bei der manuellen Zuordnung von Ergebnissen zu neuronalen Strukturen entstehen. Neben der Kartierung der grauen Substanz wäre es ebenfalls hilfreich, wenn allgemeinere Karten der (großen) Fasertrakte erstellt werden würden. Somit könnte eine bessere Vergleichbarkeit einzelner Studien gewährleistet werden.

Mit der fortschreitenden Kartierung des Gehirns und der detaillierteren Verknüpfung von Struktur und Funktion würde sich ein besseres Verständnis der Funktionsweise des Gehirns ergeben. Damit wäre der Grundstein zum Verständnis bislang wenig verstandener neurologischer Pathologien wie Morbus Alzheimer oder Morbus Parkinson gelegt, was den Weg für eine kausale Behandlung ebnen könnte. Realistischerweise liegt dieses Ziel aber noch in ferner Zukunft und es bedarf weiterer intensiver Forschung, um seinem Erreichen näher zu rücken.

## 4.5 Einschränkungen

Kritisch betrachtet gibt es wenige methodische Lücken, welche die Aussagekraft der vorliegenden Studie mindern.

Zum einen ist die Technik des TBSS gut geeignet, um Unterschiede der großen Fasertrakte in Gruppenanalysen darzustellen. Kleinere Trakte hingegen werden nicht betrachtet, wodurch zwar eine bessere Vergleichbarkeit der Daten erreicht wird, wohlmöglich aber auch signifikante Ergebnisse nicht dargestellt werden (Bach et al., 2014).

Unklarheiten bestehen weiterhin in der Interpretation der strukturellen Kovarianz, sowie des negativ korrelierenden BOLD Signals. Hier sind die zugrundeliegenden Mechanismen nach wie vor nicht abschließend geklärt. Es gibt verschiedene Hypothesen, dessen Prüfung es weiterer Forschung bedarf.

Ein weiteres Gebiet, in dem weitere Forschung zu einem besseren Verständnis und zu Untersucher-unabhängigeren Ergebnisse führen würde, ist die Kartierung des Gehirns. In der vorliegenden Studie konnten die RS-Ergebnisse, welche im Thalamus liegen, nicht näher zugeordnet werden. So konnte eine genauere Zuordnung zu Teilen des motorischen Thalamus nur durch Vermutungen erreicht werden. Aufgrund einiger weiter oben im Text beschriebener Studien und im Anbetracht der Aufgabenstellung ist diese Zuordnung zwar sinnvoll, aber teils subjektiv.

Zuletzt ist anzumerken, dass nur Probanden über einem Alter von 55 Jahren betrachtet wurden. Es ist nicht auszuschließen, dass sich die Ergebnisse von denen jüngerer Patientenpopulationen unterscheiden. Demnach ist es fraglich, ob die Aussagen der Studie generalisierbar sind. Auch hier würden weitere Untersuchungen offene Fragen klären und das entstandene Bild vervollständigen.

## 5 Schlussfolgerung

Es wurden Zusammenhänge zwischen der Leistung in einem basalen motorischen Test und morphologischen Eigenschaften des Gehirns festgestellt. Es konnte gezeigt werden, dass Anteile im linken vorderen IPL einen großen Stellenwert bei der sensomotorischen Integration, sowie der Repräsentierung von Hand-Objekt Beziehungen haben. Anteile des (vorderen) CC scheinen bei dem interhemisphärischen Austausch von motorischen Informationen eine Rolle zu spielen. Thalamus und Zerebellum zeigen eine Abhängigkeit ihrer Aktivität mit der des linken vorderen IPL, was den Kenntnisstand zum Zerebello-Thalamo-Kortikalen Schaltkreis bei der Ausführung von zielgerichteten Bewegungen und der Auge-Hand-Koordination unterstreicht. Alles in allem decken sich die Ergebnisse der Studie erstaunlich genau mit bereits bestehenden Erkenntnissen und vervollständigen so das Bild zum kortikalen Motorsystem.

Daraus ergibt sich im Umkehrschluss, dass multimodale MRT-Untersuchungen ein sehr vielversprechendes Werkzeug der modernen Neurowissenschaften sind, um die Komplexität funktioneller Systeme im Gehirn abzubilden. Dieses Vorgehen, das bislang einen eher geringen Stellenwert besitzt, könnte in Zukunft enorm hilfreich bei der funktionellen Kartierung des menschlichen Gehirns sein.

Weitere Untersuchungen, welche zu einem genaueren Bild des Gehirns und seiner Funktionsweise führen, legen den Grundstein für zukünftige klinische Anwendungen, beispielsweise in der Früherkennung und Therapieoptimierung neurologischer und psychiatrischer Erkrankungen.

## 6 Literatur- und Quellenverzeichnis

- Alexander-Bloch, A., Giedd, J. N., & Bullmore, E. (2013). Imaging structural co-variance between human brain regions. *Nat Rev Neurosci*, *14*(5), 322-336. doi:10.1038/nrn3465
- Alexander, A. L., Lee, J. E., Lazar, M., & Field, A. S. (2007). Diffusion tensor imaging of the brain. *Neurotherapeutics*, *4*(3), 316-329. doi:10.1016/j.nurt.2007.05.011
- Ashburner, J., & Friston, K. J. (2000). Voxel-based morphometry--the methods. *Neuroimage*, *11*(6 Pt 1), 805-821. doi:10.1006/nimg.2000.0582
- Ashburner, J., & Friston, K. J. (2005). Unified segmentation. *Neuroimage*, *26*(3), 839-851. doi:10.1016/j.neuroimage.2005.02.018
- Astafiev, S. V., Shulman, G. L., Stanley, C. M., Snyder, A. Z., Van Essen, D. C., & Corbetta, M. (2003). Functional organization of human intraparietal and frontal cortex for attending, looking, and pointing. *J Neurosci*, *23*(11), 4689-4699.
- Bach, M., Laun, F. B., Leemans, A., Tax, C. M., Biessels, G. J., Stieltjes, B., & Maier-Hein, K. H. (2014). Methodological considerations on tract-based spatial statistics (TBSS). *Neuroimage*. doi:10.1016/j.neuroimage.2014.06.021
- Basser, P. J. (1995). Inferring microstructural features and the physiological state of tissues from diffusion-weighted images. *NMR Biomed*, *8*(7-8), 333-344.
- Basser, P. J., Mattiello, J., & LeBihan, D. (1994). Estimation of the effective self-diffusion tensor from the NMR spin echo. *J Magn Reson B*, *103*(3), 247-254. Retrieved from [http://ac.els-cdn.com/S1064186684710375/1-s2.0-S1064186684710375-main.pdf?\\_tid=9984b86e-b826-11e4-914c-00000aacb35f&acdnat=1424343845\\_323262c98fce5ead05651a6a452b2732](http://ac.els-cdn.com/S1064186684710375/1-s2.0-S1064186684710375-main.pdf?_tid=9984b86e-b826-11e4-914c-00000aacb35f&acdnat=1424343845_323262c98fce5ead05651a6a452b2732)
- Basser, P. J., & Pierpaoli, C. (1996). Microstructural and physiological features of tissues elucidated by quantitative-diffusion-tensor MRI. *J Magn Reson B*, *111*(3), 209-219. Retrieved from [http://ac.els-cdn.com/S1064186696900862/1-s2.0-S1064186696900862-main.pdf?\\_tid=05ee3a42-bcce-11e4-b532-00000aab0f6b&acdnat=1424855557\\_ae674fc9472cf164e9dcbb62e47c58ae](http://ac.els-cdn.com/S1064186696900862/1-s2.0-S1064186696900862-main.pdf?_tid=05ee3a42-bcce-11e4-b532-00000aab0f6b&acdnat=1424855557_ae674fc9472cf164e9dcbb62e47c58ae)
- Beaulieu, C. (2002). The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system - a technical review. *NMR Biomed*, *15*(7-8), 435-455. doi:10.1002/nbm.782
- Beck, A. T., Steer, R. A., Ball, R., & Ranieri, W. (1996). Comparison of Beck Depression Inventories -IA and -II in psychiatric outpatients. *J Pers Assess*, *67*(3), 588-597. doi:10.1207/s15327752jpa6703\_13
- Bigler, E. D. (1998). Magnetic resonance imaging of the brain: relationship between structure and function. *Med Pediatr Oncol, Suppl 1*, 17-24.
- Bosch-Bouju, C., Hyland, B. I., & Parr-Brownlie, L. C. (2013). Motor thalamus integration of cortical, cerebellar and basal ganglia information: implications for normal and parkinsonian conditions. *Front Comput Neurosci*, *7*, 163. doi:10.3389/fncom.2013.00163
- Caille, S., Sauerwein, H. C., Schiavetto, A., Villemure, J. G., & Lassonde, M. (2005). Sensory and motor interhemispheric integration after section of different portions of the anterior corpus callosum in nonepileptic patients. *Neurosurgery*, *57*(1), 50-59; discussion 50-59. Retrieved from <http://graphics.tx.ovid.com/ovftpdfs/FPDDNCDCOFIFAN00/fs046/ovft/live/gv025/00006123/00006123-200507000-00012.pdf>
- Caspers, S., Eickhoff, S. B., Geyer, S., Scheperjans, F., Mohlberg, H., Zilles, K., & Amunts, K. (2008). The human inferior parietal lobule in stereotaxic space. *Brain Struct Funct*, *212*(6), 481-495. doi:10.1007/s00429-008-0195-z

- Caspers, S., Eickhoff, S. B., Rick, T., von Kapri, A., Kuhlen, T., Huang, R., . . . Zilles, K. (2011). Probabilistic fibre tract analysis of cytoarchitecturally defined human inferior parietal lobule areas reveals similarities to macaques. *Neuroimage*, *58*(2), 362-380. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.06.027
- Caspers, S., Moebus, S., Lux, S., Pundt, N., Schütz, H., Mühleisen, T. W., . . . Amunts, K. (2014). Studying variability in human brain aging in a population-based German cohort – Rationale and design of 1000BRAINS. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *6*. doi:10.3389/fnagi.2014.00149
- Caspers, S., Schleicher, A., Bacha-Trams, M., Palomero-Gallagher, N., Amunts, K., & Zilles, K. (2013). Organization of the human inferior parietal lobule based on receptor architectonics. *Cereb Cortex*, *23*(3), 615-628. doi:10.1093/cercor/bhs048
- Chen, Z. J., He, Y., Rosa-Neto, P., Germann, J., & Evans, A. C. (2008). Revealing modular architecture of human brain structural networks by using cortical thickness from MRI. *Cereb Cortex*, *18*(10), 2374-2381. doi:10.1093/cercor/bhn003
- Cheney, P. D. (1985). Role of cerebral cortex in voluntary movements. A review. *Phys Ther*, *65*(5), 624-635. Retrieved from <http://ptjournal.apta.org/content/65/5/624.full.pdf>
- Chouinard, P. A., & Paus, T. (2006). The primary motor and premotor areas of the human cerebral cortex. *Neuroscientist*, *12*(2), 143-152. doi:10.1177/1073858405284255
- Churchill, N. W., Oder, A., Abdi, H., Tam, F., Lee, W., Thomas, C., . . . Strother, S. C. (2012). Optimizing preprocessing and analysis pipelines for single-subject fMRI. I. Standard temporal motion and physiological noise correction methods. *Hum Brain Mapp*, *33*(3), 609-627. doi:10.1002/hbm.21238
- Clower, D. M., West, R. A., Lynch, J. C., & Strick, P. L. (2001). The inferior parietal lobule is the target of output from the superior colliculus, hippocampus, and cerebellum. *J Neurosci*, *21*(16), 6283-6291. Retrieved from <http://www.jneurosci.org/content/21/16/6283.full.pdf>
- Coco, M., & Perciavalle, V. (2015). Where did the motor function of the cerebellum come from? *Cerebellum Ataxias*, *2*, 10. doi:10.1186/s40673-015-0029-8
- Cordes, D., Haughton, V. M., Arfanakis, K., Carew, J. D., Turski, P. A., Moritz, C. H., . . . Meyerand, M. E. (2001). Frequencies contributing to functional connectivity in the cerebral cortex in "resting-state" data. *AJNR Am J Neuroradiol*, *22*(7), 1326-1333. Retrieved from <http://www.ajnr.org/content/22/7/1326.full.pdf>
- Cui, R. Q., & Deecke, L. (1999). High resolution DC-EEG analysis of the Bereitschaftspotential and post movement onset potentials accompanying uni- or bilateral voluntary finger movements. *Brain Topogr*, *11*(3), 233-249.
- Cunningham, D. A., Machado, A., Yue, G. H., Carey, J. R., & Plow, E. B. (2013). Functional somatotopy revealed across multiple cortical regions using a model of complex motor task. *Brain Res*, *1531*, 25-36. doi:10.1016/j.brainres.2013.07.050
- Defer, G. L., Widner, H., Marie, R. M., Remy, P., & Levivier, M. (1999). Core assessment program for surgical interventional therapies in Parkinson's disease (CAPSIT-PD). *Mov Disord*, *14*(4), 572-584.
- Desmurget, M., & Sirigu, A. (2012). Conscious motor intention emerges in the inferior parietal lobule. *Curr Opin Neurobiol*, *22*(6), 1004-1011. doi:10.1016/j.conb.2012.06.006
- Donoghue, J. P., & Sanes, J. N. (1994). Motor areas of the cerebral cortex. *J Clin Neurophysiol*, *11*(4), 382-396.
- Dougherty, R. F., Ben-Shachar, M., Bammer, R., Brewer, A. A., & Wandell, B. A. (2005). Functional organization of human occipital-callosal fiber tracts. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *102*(20), 7350-7355. doi:10.1073/pnas.0500003102
- Eickhoff, S. B., Stephan, K. E., Mohlberg, H., Grefkes, C., Fink, G. R., Amunts, K., & Zilles, K. (2005). A new SPM toolbox for combining probabilistic cytoarchitectonic maps and functional imaging data. *Neuroimage*, *25*(4), 1325-1335. doi:10.1016/j.neuroimage.2004.12.034

- Evans, A. C. (2013). Networks of anatomical covariance. *Neuroimage*, *80*, 489-504. doi:10.1016/j.neuroimage.2013.05.054
- Fabri, M., Polonara, G., Mascioli, G., Salvolini, U., & Manzoni, T. (2011). Topographical organization of human corpus callosum: an fMRI mapping study. *Brain Res*, *1370*, 99-111. doi:10.1016/j.brainres.2010.11.039
- Fogassi, L., & Luppino, G. (2005). Motor functions of the parietal lobe. *Curr Opin Neurobiol*, *15*(6), 626-631. doi:10.1016/j.conb.2005.10.015
- Frank, L. R. (2002). Characterization of anisotropy in high angular resolution diffusion-weighted MRI. *Magn Reson Med*, *47*(6), 1083-1099. doi:10.1002/mrm.10156
- Friston, K. J., Frith, C. D., Fletcher, P., Liddle, P. F., & Frackowiak, R. S. (1996). Functional topography: multidimensional scaling and functional connectivity in the brain. *Cereb Cortex*, *6*(2), 156-164. Retrieved from <http://cercor.oxfordjournals.org/content/6/2/156.full.pdf>
- Funnell, M. G., Corballis, P. M., & Gazzaniga, M. S. (2000). Cortical and subcortical interhemispheric interactions following partial and complete callosotomy. *Arch Neurol*, *57*(2), 185-189. Retrieved from <http://archneur.jamanetwork.com/data/Journals/NEUR/13123/nbs8376.pdf>
- Gong, G., He, Y., Chen, Z. J., & Evans, A. C. (2012). Convergence and divergence of thickness correlations with diffusion connections across the human cerebral cortex. *Neuroimage*, *59*(2), 1239-1248. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.08.017
- Gregoriou, G. G., Borra, E., Matelli, M., & Luppino, G. (2006). Architectonic organization of the inferior parietal convexity of the macaque monkey. *J Comp Neurol*, *496*(3), 422-451. doi:10.1002/cne.20933
- Haaland, K. Y., Harrington, D. L., & Knight, R. T. (2000). Neural representations of skilled movement. *Brain*, *123* ( Pt 11), 2306-2313.
- Haber, S. N., & Calzavara, R. (2009). The cortico-basal ganglia integrative network: the role of the thalamus. *Brain Res Bull*, *78*(2-3), 69-74. doi:10.1016/j.brainresbull.2008.09.013
- Halsband, U., & Lange, R. K. (2006). Motor learning in man: a review of functional and clinical studies. *J Physiol Paris*, *99*(4-6), 414-424. doi:10.1016/j.jphysparis.2006.03.007
- Hauber, W. (1998). Involvement of basal ganglia transmitter systems in movement initiation. *Prog Neurobiol*, *56*(5), 507-540.
- Highley, J. R., Esiri, M. M., McDonald, B., Cortina-Borja, M., Herron, B. M., & Crow, T. J. (1999). The size and fibre composition of the corpus callosum with respect to gender and schizophrenia: a post-mortem study. *Brain*, *122* ( Pt 1), 99-110.
- Hikosaka, O., Sesack, S. R., Lecourtier, L., & Shepard, P. D. (2008). Habenula: crossroad between the basal ganglia and the limbic system. *J Neurosci*, *28*(46), 11825-11829. doi:10.1523/jneurosci.3463-08.2008
- Hofer, S., & Frahm, J. (2006). Topography of the human corpus callosum revisited--comprehensive fiber tractography using diffusion tensor magnetic resonance imaging. *Neuroimage*, *32*(3), 989-994. doi:10.1016/j.neuroimage.2006.05.044
- Holmes, C. J., Hoge, R., Collins, L., Woods, R., Toga, A. W., & Evans, A. C. (1998). Enhancement of MR images using registration for signal averaging. *J Comput Assist Tomogr*, *22*(2), 324-333.
- Horne, M. K., & Butler, E. G. (1995). The role of the cerebello-thalamo-cortical pathway in skilled movement. *Prog Neurobiol*, *46*(2-3), 199-213.
- Houck, B. D., & Person, A. L. (2014). Cerebellar loops: a review of the nucleocortical pathway. *Cerebellum*, *13*(3), 378-385. doi:10.1007/s12311-013-0543-2
- Jastorff, J., Begliomini, C., Fabbri-Destro, M., Rizzolatti, G., & Orban, G. A. (2010). Coding observed motor acts: different organizational principles in the parietal and premotor cortex of humans. *J Neurophysiol*, *104*(1), 128-140. doi:10.1152/jn.00254.2010
- Jeannerod, M., Arbib, M. A., Rizzolatti, G., & Sakata, H. (1995). Grasping objects: the cortical mechanisms of visuomotor transformation. *Trends Neurosci*, *18*(7), 314-320.

- Jueptner, M., & Weiller, C. (1998). A review of differences between basal ganglia and cerebellar control of movements as revealed by functional imaging studies. *Brain*, *121* ( Pt 8), 1437-1449.
- Kermadi, I., Liu, Y., Tempini, A., & Rouiller, E. M. (1997). Effects of reversible inactivation of the supplementary motor area (SMA) on unimanual grasp and bimanual pull and grasp performance in monkeys. *Somatosens Mot Res*, *14*(4), 268-280.
- Kida, I., & Hyder, F. (2006). Physiology of functional magnetic resonance imaging: energetics and function. *Methods Mol Med*, *124*, 175-195.
- Landman, B. A., Bogovic, J. A., Wan, H., El Zahraa ElShahaby, F., Bazin, P. L., & Prince, J. L. (2012). Resolution of crossing fibers with constrained compressed sensing using diffusion tensor MRI. *Neuroimage*, *59*(3), 2175-2186. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.10.011
- Le Bihan, D., Mangin, J. F., Poupon, C., Clark, C. A., Pappata, S., Molko, N., & Chabriat, H. (2001). Diffusion tensor imaging: concepts and applications. *J Magn Reson Imaging*, *13*(4), 534-546. Retrieved from <http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1002/jmri.1076/asset/1076 ftp.pdf?v=1&t=i6khog1t&s=25b618d63d017fc629e565f74dd141286aec019d>
- Mannell, M. V., Franco, A. R., Calhoun, V. D., Canive, J. M., Thoma, R. J., & Mayer, A. R. (2010). Resting state and task-induced deactivation: A methodological comparison in patients with schizophrenia and healthy controls. *Hum Brain Mapp*, *31*(3), 424-437. doi:10.1002/hbm.20876
- Massion, J., & Rispal-Padel, L. (1986). [The thalamus: motor functions]. *Rev Neurol (Paris)*, *142*(4), 327-336.
- Matsuzaki, R., Kyuhou, S., Matsuura-Nakao, K., & Gemba, H. (2004). Thalamo-cortical projections to the posterior parietal cortex in the monkey. *Neurosci Lett*, *355*(1-2), 113-116. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14729248>
- [http://ac.els-cdn.com/S0304394003012746/1-s2.0-S0304394003012746-main.pdf?\\_tid=4f0ff5ca-fa19-11e4-a30d-00000aacb360&acdnat=1431594913\\_9aa2ae62fb2e6c72151a971c5a7ff5be](http://ac.els-cdn.com/S0304394003012746/1-s2.0-S0304394003012746-main.pdf?_tid=4f0ff5ca-fa19-11e4-a30d-00000aacb360&acdnat=1431594913_9aa2ae62fb2e6c72151a971c5a7ff5be)
- Mazziotta, J. C., Valentino, D., Grafton, S., Bookstein, F., Pelizzari, C., Chen, G., & Toga, A. W. (1991). Relating structure to function in vivo with tomographic imaging. *Ciba Found Symp*, *163*, 93-101; discussion 101-112.
- Mechelli, A., Friston, K. J., Frackowiak, R. S., & Price, C. J. (2005). Structural covariance in the human cortex. *J Neurosci*, *25*(36), 8303-8310. doi:10.1523/jneurosci.0357-05.2005
- Mendoza, G., & Merchant, H. (2014). Motor system evolution and the emergence of high cognitive functions. *Prog Neurobiol*, *122*, 73-93. doi:10.1016/j.pneurobio.2014.09.001
- Meyer, B. U., Roricht, S., Graf von Einsiedel, H., Kruggel, F., & Weindl, A. (1995). Inhibitory and excitatory interhemispheric transfers between motor cortical areas in normal humans and patients with abnormalities of the corpus callosum. *Brain*, *118* ( Pt 2), 429-440.
- Moraschi, M., DiNuzzo, M., & Giove, F. (2012). On the origin of sustained negative BOLD response. *J Neurophysiol*, *108*(9), 2339-2342. doi:10.1152/jn.01199.2011
- Nachev, P., Kennard, C., & Husain, M. (2008). Functional role of the supplementary and pre-supplementary motor areas. *Nat Rev Neurosci*, *9*(11), 856-869. doi:10.1038/nrn2478
- Naito, E., & Ehrsson, H. H. (2006). Somatic sensation of hand-object interactive movement is associated with activity in the left inferior parietal cortex. *J Neurosci*, *26*(14), 3783-3790. doi:10.1523/jneurosci.4835-05.2006
- Nelson, A. B., & Kreitzer, A. C. (2014). Reassessing models of basal ganglia function and dysfunction. *Annu Rev Neurosci*, *37*, 117-135. doi:10.1146/annurev-neuro-071013-013916

- Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, *9*(1), 97-113.
- Paus, T. (2001). Primate anterior cingulate cortex: where motor control, drive and cognition interface. *Nat Rev Neurosci*, *2*(6), 417-424. doi:10.1038/35077500
- Rizzolatti, G., & Luppino, G. (2001). The cortical motor system. *Neuron*, *31*(6), 889-901.
- Roostaei, T., Nazeri, A., Sahraian, M. A., & Minagar, A. (2014). The human cerebellum: a review of physiologic neuroanatomy. *Neurol Clin*, *32*(4), 859-869. doi:10.1016/j.ncl.2014.07.013
- Rozzi, S., Ferrari, P. F., Bonini, L., Rizzolatti, G., & Fogassi, L. (2008). Functional organization of inferior parietal lobule convexity in the macaque monkey: electrophysiological characterization of motor, sensory and mirror responses and their correlation with cytoarchitectonic areas. *Eur J Neurosci*, *28*(8), 1569-1588. doi:10.1111/j.1460-9568.2008.06395.x
- Rushworth, M. F., Johansen-Berg, H., Gobel, S. M., & Devlin, J. T. (2003). The left parietal and premotor cortices: motor attention and selection. *Neuroimage*, *20 Suppl 1*, S89-100. Retrieved from [http://ac.els-cdn.com/S1053811903005299/1-s2.0-S1053811903005299-main.pdf?\\_tid=109f9fa4-b827-11e4-9725-00000aacb361&acdnat=1424344045\\_88fc0b94d2058d8c172ec46a69d63e3a](http://ac.els-cdn.com/S1053811903005299/1-s2.0-S1053811903005299-main.pdf?_tid=109f9fa4-b827-11e4-9725-00000aacb361&acdnat=1424344045_88fc0b94d2058d8c172ec46a69d63e3a)
- Schmahmann, J. D., & Pandya, D. N. (1990). Anatomical investigation of projections from thalamus to posterior parietal cortex in the rhesus monkey: a WGA-HRP and fluorescent tracer study. *J Comp Neurol*, *295*(2), 299-326. doi:10.1002/cne.902950212
- Shirer, W. R., Jiang, H., Price, C. M., Ng, B., & Greicius, M. D. (2015). Optimization of rs-fMRI Pre-processing for Enhanced Signal-Noise Separation, Test-Retest Reliability, and Group Discrimination. *Neuroimage*. doi:10.1016/j.neuroimage.2015.05.015
- Smith, S. M., Fox, P. T., Miller, K. L., Glahn, D. C., Fox, P. M., Mackay, C. E., . . . Beckmann, C. F. (2009). Correspondence of the brain's functional architecture during activation and rest. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *106*(31), 13040-13045. doi:10.1073/pnas.0905267106
- Smith, S. M., Jenkinson, M., Johansen-Berg, H., Rueckert, D., Nichols, T. E., Mackay, C. E., . . . Behrens, T. E. (2006). Tract-based spatial statistics: voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *Neuroimage*, *31*(4), 1487-1505. doi:10.1016/j.neuroimage.2006.02.024
- Starck, T., Remes, J., Nikkinen, J., Tervonen, O., & Kiviniemi, V. (2010). Correction of low-frequency physiological noise from the resting state BOLD fMRI--Effect on ICA default mode analysis at 1.5 T. *J Neurosci Methods*, *186*(2), 179-185. doi:10.1016/j.jneumeth.2009.11.015
- Steele, C. J., Scholz, J., Douaud, G., Johansen-Berg, H., & Penhune, V. B. (2012). Structural correlates of skilled performance on a motor sequence task. *Front Hum Neurosci*, *6*, 289. doi:10.3389/fnhum.2012.00289
- Sugawara, K., Onishi, H., Yamashiro, K., Kirimoto, H., Tsubaki, A., Suzuki, M., . . . Kameyama, S. (2013). Activation of the human premotor cortex during motor preparation in visuomotor tasks. *Brain Topogr*, *26*(4), 581-590. doi:10.1007/s10548-013-0299-5
- Sui, J., Huster, R., Yu, Q., Segall, J. M., & Calhoun, V. D. (2014). Function-structure associations of the brain: evidence from multimodal connectivity and covariance studies. *Neuroimage*, *102 Pt 1*, 11-23. doi:10.1016/j.neuroimage.2013.09.044
- Takao, H., Hayashi, N., & Ohtomo, K. (2011). Effect of scanner in asymmetry studies using diffusion tensor imaging. *Neuroimage*, *54*(2), 1053-1062. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.09.023
- Tanji, J. (1994). The supplementary motor area in the cerebral cortex. *Neurosci Res*, *19*(3), 251-268.
- Tournier, J. D., Calamante, F., Gadian, D. G., & Connelly, A. (2004). Direct estimation of the fiber orientation density function from diffusion-weighted MRI data using spherical deconvolution. *Neuroimage*, *23*(3), 1176-1185. doi:10.1016/j.neuroimage.2004.07.037

- van Elk, M. (2014). The left inferior parietal lobe represents stored hand-postures for object use and action prediction. *Front Psychol*, 5, 333. doi:10.3389/fpsyg.2014.00333
- Wade, A. R. (2002). The negative BOLD signal unmasked. *Neuron*, 36(6), 993-995. Retrieved from [http://ac.els-cdn.com/S0896627302011388/1-s2.0-S0896627302011388-main.pdf?\\_tid=cb2ce58c-5865-11e5-b177-00000aab0f01&acdnat=1441963172\\_f7d4708a20ceab7bbdf1e0407e87a3cd](http://ac.els-cdn.com/S0896627302011388/1-s2.0-S0896627302011388-main.pdf?_tid=cb2ce58c-5865-11e5-b177-00000aab0f01&acdnat=1441963172_f7d4708a20ceab7bbdf1e0407e87a3cd)
- Wahl, M., Lauterbach-Soon, B., Hattingen, E., Jung, P., Singer, O., Volz, S., . . . Ziemann, U. (2007). Human motor corpus callosum: topography, somatotopy, and link between microstructure and function. *J Neurosci*, 27(45), 12132-12138. doi:10.1523/jneurosci.2320-07.2007
- Walter, W. G., Cooper, R., Aldridge, V. J., McCallum, W. C., & Winter, A. L. (1964). CONTINGENT NEGATIVE VARIATION: AN ELECTRIC SIGN OF SENSORIMOTOR ASSOCIATION AND EXPECTANCY IN THE HUMAN BRAIN. *Nature*, 203, 380-384.
- Wang, J., Fan, L., Zhang, Y., Liu, Y., Jiang, D., Zhang, Y., . . . Jiang, T. (2012). Tractography-based parcellation of the human left inferior parietal lobule. *Neuroimage*, 63(2), 641-652. doi:10.1016/j.neuroimage.2012.07.045
- Weber, J. T., & Yin, T. C. (1984). Subcortical projections of the inferior parietal cortex (area 7) in the stump-tailed monkey. *J Comp Neurol*, 224(2), 206-230.
- Wiegell, M. R., Larsson, H. B., & Wedeen, V. J. (2000). Fiber crossing in human brain depicted with diffusion tensor MR imaging. *Radiology*, 217(3), 897-903. doi:10.1148/radiology.217.3.r00nv43897
- Yan, L., Zhuo, Y., Ye, Y., Xie, S. X., An, J., Aguirre, G. K., & Wang, J. (2009). Physiological origin of low-frequency drift in blood oxygen level dependent (BOLD) functional magnetic resonance imaging (fMRI). *Magn Reson Med*, 61(4), 819-827. doi:10.1002/mrm.21902
- Zarei, M., Johansen-Berg, H., Smith, S., Ciccarelli, O., Thompson, A. J., & Matthews, P. M. (2006). Functional anatomy of interhemispheric cortical connections in the human brain. *J Anat*, 209(3), 311-320. doi:10.1111/j.1469-7580.2006.00615.x