

2. Vorstellung der für die Untersuchung relevanten Gehirnareale

Eine Beteiligung des frontalen prämotorischen Kortex und des posterioren parietalen Kortex an der Verarbeitung von visuell präsentierten Bewegungsabläufen ist aus tierexperimentellen Versuchen bekannt. Aktuelle fMRT Studien vergleichen diese Erkenntnisse mit den entsprechenden Hirnarealen und deren Funktionen beim Menschen (Bremmer 2001, Lamm, 2001). Die folgenden Kapitel erläutern die für die vorgestellte fMRT Untersuchung relevanten Gehirnareale. Insbesondere wird die Funktion des frontalen Kortex und des posterioren Parietallappens dargestellt.

2.1. Der frontale Kortex

Der Frontallappen wird dorsal durch den Sulcus centralis zum Parietallappen abgegrenzt und durch die Fissura sylvii vom Temporallappen getrennt. Der anatomische Aufbau der einzelnen Gyri ist in Abbildung 1a und 1b veranschaulicht. Für die vorgestellte Arbeit ist der Gyrus frontalis medialis (MFG) relevant, der in der Abbildung 1a und 1b rot markiert ist. Der Gyrus frontalis medialis befindet sich auf der lateralen Oberfläche des frontalen Kortex zwischen dem Gyrus frontalis superior und dem Gyrus frontalis inferior (IFG). Er wird durch den Sulcus frontalis superior vom Gyrus frontalis superior getrennt. Die posteriore Grenze des Gyrus frontalis medialis bildet der Sulcus praecentralis, an den der Gyrus praecentralis angrenzt.

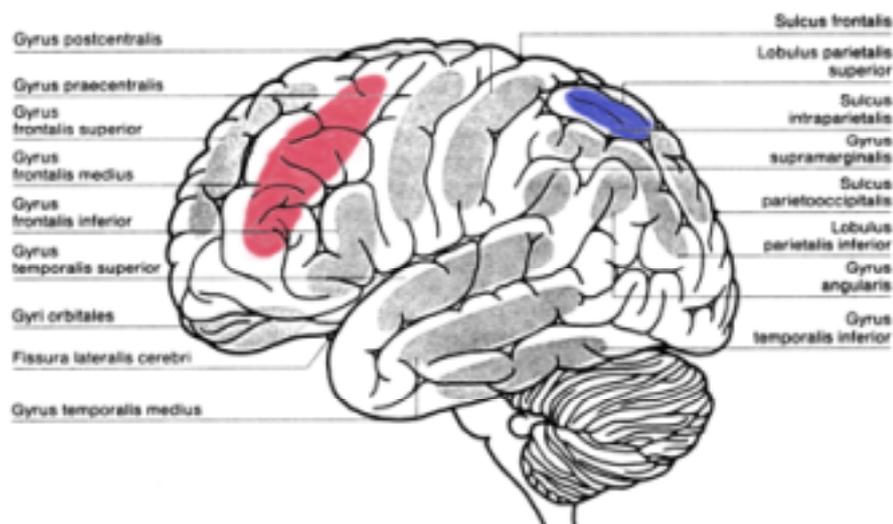


Abb. 1a

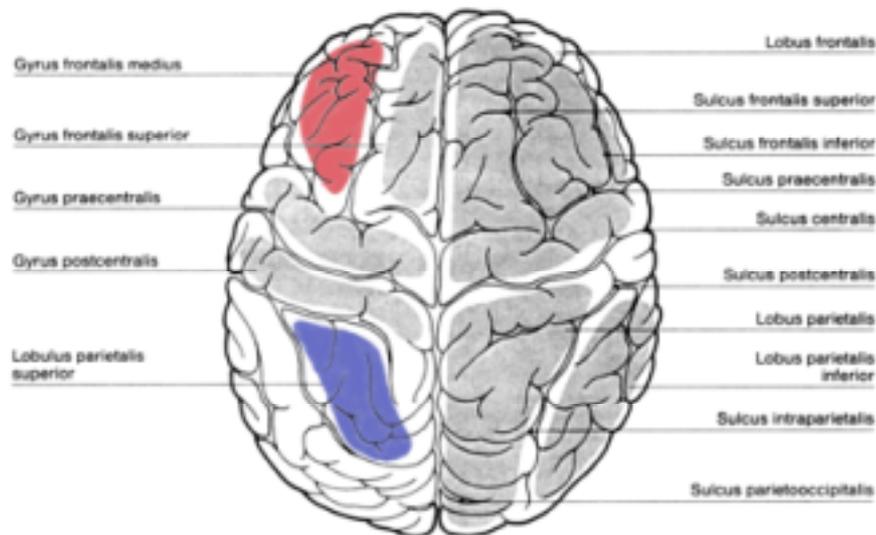


Abb. 1b

Abbildung 1a und 1b: Anatomischer Aufbau des cerebralen Kortex

Der funktionelle und cytoarchitektonische Aufbau des frontalen Kortex wird seit mehr als einem Jahrhundert beim Macaquen und beim Menschen erforscht. 1873 schrieb J. Hughlings Jackson erstmalig dem frontalen Kortex eine Rolle bei der Kontrolle der Körpermuskulatur zu. In seinem Modell ging er von einer hierarchischen Organisation des zentralen Nervensystems aus. Drei Verarbeitungsstufen wurden festgelegt, als unterste Stufe galt die spinomedulläre Ebene, dann folgte die kortikale Ebene und als höchste Stufe legte er die präfrontale Ebene fest. Die präfrontale Ebene sollte sowohl an der Planung als auch an der Durchführung von Bewegungen beteiligt sein.

Campbell erweiterte 1905 diese Einteilung und ordnete dem präzentralen Kortex die Durchführung von Motorfunktionen zu, während der intermediäre präzentrale Kortex für höhere Motorfunktionen zuständig sein sollte. Brodman (1905, 1909) erstellte eine detaillierte Karte des cerebralen Kortex und teilte aufgrund histologischer Untersuchungen den motorischen Kortex in die Areale 4 und 6 ein. Im Laufe der Zeit wurden weitere Konzepte über die Organisation der motorischen Hirnareale verfasst. Die Untereinheiten des humanen frontalen Kortex wurden in vielfältigen Karten abgebildet (Vogt, 1919; von Economo, 1925; Bailey, 1951), wobei jeweils eine eigene Terminologie verwendet wurde, die sich zumeist von der zuvor

benutzten unterschied, so dass ein Vergleich der einzelnen Studien untereinander erschwert wird (Cavada, 2001).

Die von Brodman erstellte Karte des cerebralen Kortex zählt zu den bekanntesten und wird am häufigsten zur Lokalisation von Hirnarealen eingesetzt. Erwähnt werden muss, dass die von Brodman erfassten Daten zum Teil vom Affen (*Cercopithecus*) auf den humanen cerebralen Kortex übertragen wurden und die Erkenntnisse über die Funktionen der einzelnen Hirnareale daher auf Tierexperimente beruhen.

In der vorliegenden Arbeit werden für die Lokalisation der Aktivierungsareale die von Brodman (1909) beschriebenen Areale verwendet, die in den folgenden Abbildungen dargestellt werden:

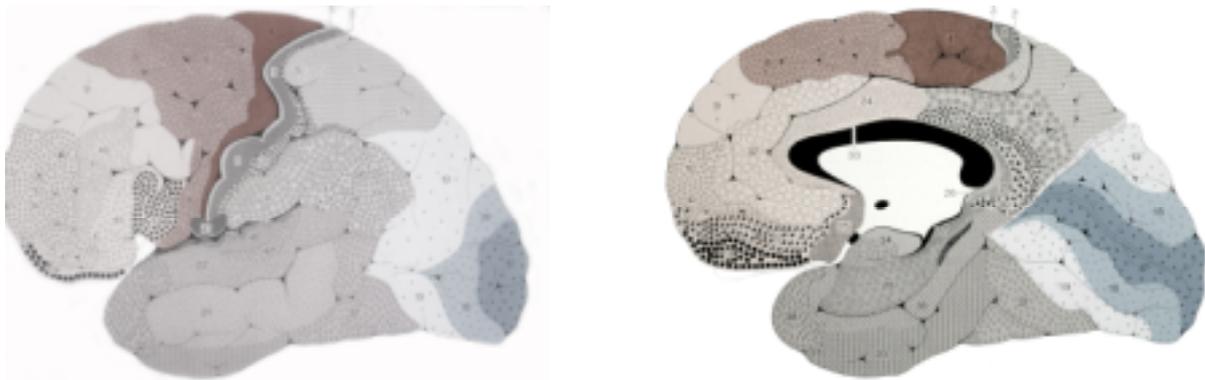


Abbildung 2a und 2b: Brodman Karte

2.1.1. Der motorische Kortex

Der agranuläre präzentrale Kortex wird als motorischer Kortex bezeichnet. Sein funktioneller und cytoarchitektonischer Aufbau wird seit mehr als einem Jahrhundert erforscht.

Der motorische Kortex wurde zunächst vereinfacht in einen primär motorischen Kortex (M1), auch Areal 4 genannt, und einen nicht-primär motorischen Kortex, Areal 6, unterteilt. Der nicht-primär motorische Kortex, das Areal 6, wurde im Verlauf der frühen Forschung in zwei Einheiten gegliedert (Hines, 1929; Fulton, 1935). Die laterale Oberfläche des Kortexareals 6 wurde als prämotorischer Kortex bezeichnet. Die medialen Oberfläche von Areal 6 entsprach dem supplementär-motorischen Kortex.

Durch Oberflächenstimulationen konnte beim Menschen gezeigt werden, dass der supplementär-motorische Kortex eine vollständige somatotopische Repräsentation der einzelnen Körperteile beinhaltet (Penfield, 1951; Woolsey, 1952). Der Aufbau des nicht-primär motorischen Kortex wurde mit verschiedenen Methoden unter cytoarchitektonischen und neuropsychologischen Aspekten vor allem beim Macaquen, aber auch beim Menschen untersucht (Weinrich, 1984; Freund, 1984, 1985; Barbas, 1987). Es wurde gezeigt, dass die kortikale Organisation des Motorsystems wesentlich komplexer aufgebaut sein musste, als bis dahin angenommen wurde (Wise, 1985). So konnte der nicht-primär motorische Kortex des Macaquen in drei Regionen eingeteilt werden (Matelli, 1991, 1997; Luppino 1991, 1993, 2000). Die erste Region umfasste die Areale auf der mesialen kortikalen Oberfläche, die als supplementär motorisches Areal F3 (SMA-proper) und als F6 (pre-SMA) bezeichnet wurden. Des Weiteren wurde ein dorsaler prämotorischer Kortex (PMd) mit den Arealen F2 und F7 und ein ventraler prämotorischer Kortex (PMv) mit den Arealen F4 und F5 unterschieden (Rizzalotti, 1998; Geyer 2000; Luppino, 2000). Eine Karte über die Unterteilung des nicht-primär motorischen Kortex beim Macaquen wird in folgender Abbildung (aus Luppino, 2000) dargestellt.

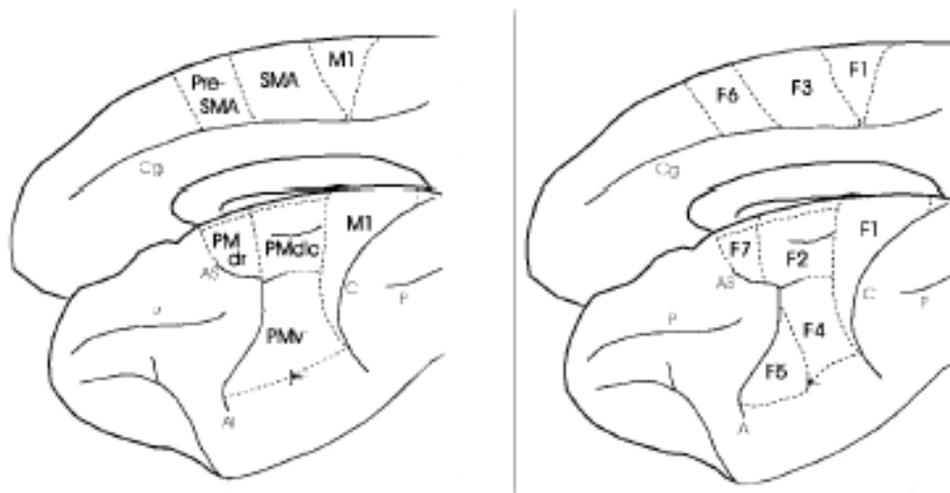


Abbildung 3: Karte des motorischen Kortex beim Macaquen

Eine derart detaillierte Karte des nicht-primär motorischen Kortex liegt beim Menschen nicht vor. Dennoch weisen die durch funktionelle Methoden, wie die fMRT, gewonnenen Erkenntnisse auf einen vergleichbaren cytoarchitektonischen Aufbau beim Menschen hin (Zilles, 1996; Geyer, 2000; Bremner, 2001).

2.1.2. Der prämotorische Kortex

Der prämotorische Kortex liegt rostral des motorischen Kortex und wird dem lateralen Anteil des Brodmanareals 6 zugeordnet. Seine Grenzen werden sehr variabel definiert (Tamraz, 2000). Basierend auf anatomischen und neurophysiologischen Studien wurde der prämotorische Kortex beim Macaquen zunächst in einen ventralen (PMv) und einen dorsalen (PMd) prämotorischen Kortex unterteilt (Barbas, 1987). Es ist bekannt, dass beide Subregionen des prämotorischen Kortex über kortiko-kortikale Verbindungen mit dem Parietallappen assoziiert sind (Jones, 1970, Petrides, 1984).

Weiterführende Studien beim Macaquen zeigen, dass der dorsale prämotorische Kortex zusätzlich in einen rostralen PMd und einen kaudalen PMd unterschieden werden kann. Dem rostralen PMd wird eine Rolle bei der Planung und Auswahl von Bewegung zugeordnet und der kaudale PMd soll für die Durchführung der Bewegung zuständig sein (Wise, 1997; Johnson, 1996). Dabei soll die Aktivierung des dorsalen prämotorischen Kortex vor allem durch visuelle Stimuli vermittelt werden (Wise, 1996).

Zusammenfassend bildet die Integration visueller Information und deren motorische Umsetzung eine wesentliche Funktion des dorsalen prämotorischen Kortex (PMd) beim Macaquen (Halsband, 1985). Vergleichbare Studien zeigen auch beim Menschen eine Beteiligung des prämotorischen Kortex an der Kontrolle posturaler Körperreaktionen und an der Integration von Körperbewegungen (Freund, 1984). Insgesamt wird beim Menschen angenommen, dass die Verarbeitung visuell vermittelter Bewegung eine Funktion des prämotorischen Kortex ist, vergleichbar mit der Funktion des prämotorischen Kortex beim Macaquen.

2.2. Der posteriore parietale Kortex

Der parietale Kortex wird anterior vom Sulcus centralis und ventral von der Fissura sylvii begrenzt. Kaudal liegen der Gyrus cinguli und posterior der Sulcus parieto-occipitalis.

In der vorgestellten Arbeit wird vor allem Bezug auf den posterioren parietalen Kortex genommen, so dass im folgenden dessen anatomische und funktionelle Einteilung dargestellt wird. Der posteriore parietale Kortex besteht aus zwei Lobuli, dem superioren parietalen Lobulus (SPL) und dem inferioren parietalen Lobulus (IPL). Die Lobuli liegen dorsal des Gyrus postcentralis und erstrecken sich posterior bis zum Sulcus parieto-occipitalis. Sie werden

durch den Sulcus intraparietalis voneinander getrennt. Die anatomische Einteilung wird in den Abbildungen 1a und 1b dargestellt. Der superiore parietale Lobulus ist blau gekennzeichnet.

Der cytoarchitektonische Aufbau des posterioren parietalen Kortex wird sowohl beim Macaquen, als auch beim Menschen erforscht. Bereits 1909 unterteilte Brodman beim Menschen den posterioren parietalen Kortex in die Areale 5, 7, 39 und 40, wobei die Areale 5 und 7 als „Area parietalis superior“ und die Areale 39 und 40 als „Area parietalis inferior“ zusammengefasst wurden. Zusätzlich unterteilte Brodman das Areal 7 in die Subgebiete 7a und 7b. Bereits kurze Zeit später führte Vogt (1919) eine neue Unterteilung des posterioren parietalen Kortex ein. Das Brodmannareal 7 wurde als Areal 5a und 5b beschrieben, das Brodmannareal 40 wurde Areal 7 genannt und weiterführend in ein Areal 7a (mediocaudal) und 7b (rostromedial) gegliedert. In einer weiteren Terminologie von Economo (1929), die sich auf die Hirnrinde des Menschen bezieht, entsprechen die Areale 7 und 5 nach Brodman dem Areal PE, das Areal 39 korrespondiert mit dem Areal PG und das Areal 40 mit dem Areal PF. Fortführende Studien unterteilten den posterioren parietalen Kortex in neue Subregionen. Goldman-Rakic (1988) teilte den posterioren parietalen Kortex des Macaquen aufgrund cytoarchitektonischer Kriterien in die Areale 7a und 7b und 7ip. Wise (1997) führte beim Macaquen die Areale 5d, 7a und 7b des posterioren parietalen Kortex ein. Neben diesen Arealen beschrieb er zusätzlich das mediale intraparietale Areal (MIP), welches ein Teil des Brodmannareals 5 darstellt, sowie das laterale intraparietale Areal (LIP), das ventrale intraparietale Areal (VIP), das mediale dorsale parietale Areal (MDP) und das Areal 7m.

Insgesamt bleibt festzuhalten, dass verschiedene Karten zur Unterteilung des posterioren parietalen Kortex, sowohl auf den Macaquen als auch auf den Menschen bezogen, angefertigt wurden, die jeweils eine unterschiedliche Terminologie verwenden, so dass ein Vergleich der einzelnen Studien untereinander erschwert wird. Erwähnenswert ist zusätzlich, dass bis zum Zeitpunkt der Fertigstellung der vorgestellten Arbeit in der bearbeiteten Literatur nicht gesichert ist, ob die Brodmannareale 5 und 7 beim Macaquen äquivalent zu den gleichnamigen Arealen beim Menschen sind. Es wird jedoch angenommen, dass die cytoarchitektonischen Merkmale der Hirnareale vergleichbar sind. Bei dieser Annahme muss das unterschiedliche Volumen des Parietallappens, vor allem des inferioren parietalen Lobulus, beim Menschen im Vergleich zum Macaquen berücksichtigt werden (Hyvärinen, 1982). Die Areale können daher über größere Abschnitten verteilt sein.

Die sehr detaillierten Karten des posterioren parietalen Kortex beim Macaquen ermöglichen jedoch, die Erkenntnisse über den cytoarchitektonischen und funktionellen Aufbau auf den humanen Kortex zu übertragen. In der vorliegenden Arbeit werden die aktivierten Hirnareale in Bezug zu der von Brodman (1909) erstellten Karte gesetzt (Abbildung 2).

2.2.1. Das Assoziationsareal

Der parietale Kortex wird funktionell in verschiedene Areale unterteilt. Die anteriore Region umfasst den Gyrus postcentralis, der als primär- und sekundär-somatosensorischer Kortex bezeichnet wird. Der posteriore parietale Kortex bildet den tertiär-somatosensorischen Kortex und wird Assoziationsareal genannt. Das Assoziationsareal ist zwischen dem visuellen und dem somatosensorischen Kortex lokalisiert und fasst verschiedene Informationen zusammen, um eine Repräsentation des Körpers im Raum zu ermöglichen.

Somatosensorische und visuelle Informationen sollen dabei im Assoziationsareal sowohl von dem superioren parietalen Lobulus (SPL) als auch von dem inferioren parietalen Lobulus (IPL) verarbeitet werden (Wise, 1997, Rushworth, 2001b). Der anteriore Anteil des superioren parietalen Lobulus verarbeitet somatosensorische Informationen und der anteriore Anteil des inferioren parietalen Lobulus ist für die Integration von somato-sensorischen und visuellen Informationen zuständig. Den posterioren Anteilen des superioren und inferioren parietalen Lobulus werden vor allem die Verarbeitung von visuellen Eindrücken zugeschrieben.

In den letzten Jahrzehnten durchgeführte mikroelektronische Untersuchungen beim Macaquen ermöglichten, Funktionen der Neurone des posterioren parietalen Kortex zu erkennen. Cavada (1989) wies den Arealen 7a und 7b unterschiedliche kortiko-kortikale Verbindungen zu. Das Areal 7a ist mit den dorsalen visuellen Regionen verbunden und projiziert in das frontale Augenfeld. Das Areal 7b ist dagegen mit dem somatosensorischen System verbunden und leitet Signale in den dorsalen prämotorischen Kortex weiter.

Im posterioren parietalen Kortex werden visuelle Reize verarbeitet. Dabei wird der posteriore parietale Kortex als höchste Verarbeitungsstufe der dorsalen visuellen Bahn angesehen. Die Weiterleitung visueller Informationen wurde in verschiedenen tierexperimentelle Studien untersucht, die im Kapitel 7.5.2. diskutiert werden. Die besondere Sensitivität der visuellen Neurone des Assoziationskortex bei der Wahrnehmung von Bewegung eines visuellen Stimulus

wurde in Studien beim Macaquen untersucht (Motter, 1981; Sakata, 1978, 1985, 1986). Diese Neurone bestehen aus großen rezeptiven Feldern (Motter, 1981), die bei der Wahrnehmung komplexer Aufgabengebieten wie z.B. Richtungsselektivität beteiligt sind. Es wird angenommen, dass im Assoziationskortex eine Konvergenz und Integration von visuellen Bewegungssignalen erfolgt.

Im Brodmanareal 7 wurden beim Macaquen lichtempfindliche Neurone („light-sensitive neurons“) beschrieben (Motter, 1981; Mountcastle 1981), die sowohl Bewegung in der nahen Umgebung wahrnehmen, als auch Veränderungen im Raum erkennen können, die durch Kopfbewegungen und Vorwärtsgen verursacht werden. Diese Neurone werden zum Einschätzen des umgebenden Raums („ambient-vision“) (Trevarthen, 1968) benötigt. Als „ambient-vision“ wird ein Modell bezeichnet, das erklären soll, wie bei Kopf- und Körperdrehung die Orientierung im Raum gewährleistet wird. Zusätzlich ermöglichen die Neurone, Veränderungen zwischen der Position des Körpers und den umgebenden räumlichen Kriterien wie Konturen, Oberflächen und Objekten zu erkennen. Die lichtempfindlichen Neurone werden durch beschleunigte visuelle Eindrücke optimal angesprochen und ermöglichen so, bei Kopfbewegungen die vorbeiziehende Umwelt kontinuierlich zu registrieren. Auf diese Weise gewährleisten sie eine aktuelle Orientierung im Raum. Dies gilt auch bei fixiertem Blick, wenn in der direkten Umgebung des Körpers sich bewegende Objekte präsentiert werden.

Zusammenfassend kann davon ausgegangen werden, dass im Assoziationsareal des posterioren parietalen Kortex somatosensorische und visuelle Informationen, zusammengefügt werden, die eine Einordnung des eigenen Körpers im Raum ermöglichen (Andersen, 1997a).

2.3. Netzwerk der motorischen Hirnareale

In den letzten Jahren befassten sich unterschiedliche anatomische und neurophysiologische Studien mit dem Vorhandensein eines fronto-parietalen Netzwerks, welches aus kortiko-kortikalen Verbindungen zwischen dem frontalen und parietalen Kortex besteht.

Das Vorhandensein von visuellen Bahnen, die von posterioren parietalen Gebieten ausgehen und in frontale Gebiete reichen, wurde schon 1935 von Mettler beschrieben und später von verschiedenen Autoren bestätigt (Jones, 1970; Pandya, 1969a, 1969b). Weitere Studien konnten Ursprungsareale und Zielgebiete dieser Verbindungen aufzeigen (Andersen, 1985;

Barbas, 1987). So konnte Petrides (1984) zeigen, dass der superiore parietale Lobulus über lange Assoziationsfasern mit dem frontalen Brodmanareal 6 verbunden ist.

Es wird angenommen, dass der prämotorische Kortex beim Macaquen visuell-räumliche Signale aus unterschiedlichen Teilgebieten des posterioren Parietallappens erhält, da dieser für die Verarbeitung von visuellen Informationen, visueller Aufmerksamkeit und okulomotorischer Kontrolle zuständig ist (Goldman-Rakic, 1988; Blatt, 1990; Wise, 1997, Marconi, 2001; Battaglia-Mayer, 2001, Tanne-Gariepy, 2002). Laut Wise (1997) dient das fronto-parietale Netzwerk als visuell-motorische Verbindungseinheit, die ein Zusammenfügen von propriozeptiven, visuellen, aufmerksamkeits- und blickbedingten Informationen ermöglicht. Auf diese Weise kann die Planung und Durchführung von Bewegung erfolgen.

Das Vorkommen eines fronto-parietalen Netzwerks beim Menschen wurde funktionell mit verschiedenen Aufgabenstellungen in PET- und fMRT-Studien untersucht. So konnte in einer funktionellen Studie gezeigt werden, dass bei der Vorstellung von Bewegung rostrale prämotorische, präfrontale und posteriore parietale Areale (Areal 7 und 40 nach Brodman) aktiviert werden (Geradin, 2000). Diese Aktivierungen können einem fronto-parietalen, neuronalen Netzwerk entsprechen, welches maßgeblich an der Verarbeitung von vorgestellter Bewegung beteiligt ist. Die komplexen kortiko-kortikalen Vernetzungen beim Macaquen werden in der Abbildung 4 (entnommen aus Geyer, 2000) dargestellt.

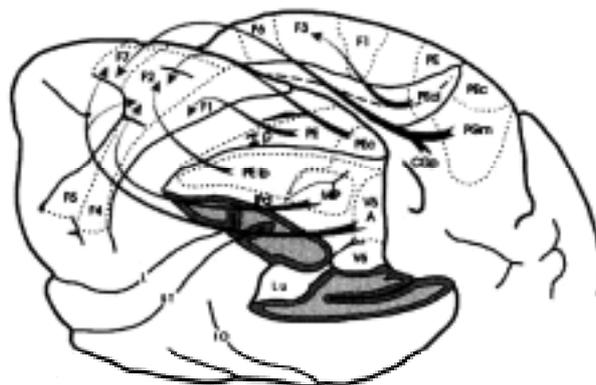


Abbildung 4: Fronto-parietales Netzwerk beim Macaquen

Zusammenfassend zeigen die unterschiedlichen Studien beim Macaquen und beim Menschen, dass ein komplexes Netzwerk vorliegt, welches visuelle Systeme mit motorischen Hirnarealen verbindet.

2.4. Läsionsstudien

Die klinische Bedeutung des posterioren Parietallappens und des prämotorischen Kortex kann anhand von Läsionsstudien, die neurologische Symptome beschreiben, dargestellt werden. Viele der berichteten Erkenntnisse über die funktionellen Zusammenhänge beim Menschen basieren einerseits auf Daten, die von Primatenstudien auf den Menschen übertragen wurden, andererseits auf Beobachtungen aus Läsionsstudien bei Patienten mit neurologischen Symptomen.

Die Beteiligung des posterioren parietalen Kortex an der Verarbeitung von visuellen Eindrücken kann anhand der neurologischen Ausfälle bei Läsionen in diesem Bereich des Gehirns verdeutlicht werden. Eine Läsion des posterioren parietalen Kortex kann zu einer gestörten räumlichen Wahrnehmung und einer eingeschränkten Durchführung von Bewegungen im Raum führen. Verschiedene Studien berichten, dass es bei einer Läsion des posterioren Parietallappens sowohl beim Macaquen als auch beim Menschen zu einer gestörten Wahrnehmung des Körpers in Bezug zum umgebenden Raum kam (Petrides, 1984; Posner 1984). Zusätzlich wurde eine eingeschränkte Aufmerksamkeit für den umgebenden Raum bei einer Läsion des Parietallappens beschrieben (Posner, 1990; Corbetta 1991, 1993). Klinische Beobachtungen beim Menschen zeigten weiterhin, dass Schädigungen des parietalen Kortex zu einem Neglect-Syndrom führten. Reize, die kontralateral zur Läsion im Raum präsentiert werden, können nicht wahrgenommen werden (Moscovitch, 1994). Das Neglect-Syndrom entsteht somit durch eine eingeschränkte Wahrnehmung des umgebenden Raums (Karnath, 1997). Zihl (1991) beschrieb bei einer bilateralen Läsion im Bereich des posterioren parietalen Kortex eine eingeschränkte Wahrnehmung von Bewegung. Zusätzlich wurde sowohl beim Macaquen als auch beim Menschen eine gestörte Wahrnehmung von Bewegungen in der sagittalen Ebene beschrieben (Hyvärinen, 1982; Greenlee, 1997). Läsionen des posterioren Parietallappens können weiterhin eine Einschränkung der Tiefenwahrnehmung und eine fehlerhafte Distanzeinschätzung bewirken.

Diese beobachteten funktionellen Defizite sind in aller Regel nicht an die Schädigung eines Hirnareals gebunden. So tritt das Neglect-Syndrom auch bei Verletzung des Frontallappens auf (Bisiach, 1990). Die Patienten zeigen Schwierigkeiten, Bewegungen zur kontralateralen Raumseite durchzuführen (Heilman, 1985; Mesulam, 1990). Bei Läsionen im prämotorischen

Kortex wurden im Tierexperiment (Halsband, 1982) und beim Menschen (Freund, 1984; Wiesendanger, 1981) eine eingeschränkte Durchführung von visuell vermittelten Bewegungen beschrieben.

Freund (1984) zeigte, dass es bei Patienten mit Läsionen, die anterior des Gyrus praecentralis lagen, also dem prämotorischen Kortex zugeordnet werden konnten, zu einer Schwäche der proximalen Armmuskulatur, der Hüftmuskulatur und einer gliedkinetischen Apraxie kam. Bei den Patienten bestand eine verlangsamte Aktivierung der betroffenen Muskelgruppen und ein gestörter Bewegungsablauf der einzelnen Muskeln, so dass schnelle und geschickte Bewegungen nicht mehr ausgeführt werden konnten. Diese Symptome zeigten sich, ohne dass eine Beteiligung des primär motorischen Kortex vorlag.

Insgesamt wurde aus den Läsionsstudien gefolgert, dass der posteriore parietale Kortex an der Repräsentation und Einordnung des Körpers in den umgebenden Raum beteiligt ist. Dem prämotorischen Kortex kommt bei der Vorbereitung und Ausführung von Bewegungen im Raum eine wichtige Rolle zu.