

Katrin Sakreida: Nicht-motorische Funktionen des prämotorischen Kortex: Patientenstudien und funktionelle Bildgebung. Leipzig: Max Planck Institute for Human Cognitive and Brain Sciences, 2009 (MPI Series in Human Cognitive and Brain Sciences; 117)

---

Impressum

Max Planck Institute for Human Cognitive and Brain Sciences, 2010



Diese Arbeit ist unter folgender Creative Commons-Lizenz lizenziert:  
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>

Druck: Sächsisches Druck- und Verlagshaus Direct World, Dresden

ISBN 978-3-941504-01-1

# Nicht-motorische Funktionen des prämotorischen Kortex: Patientenstudien und funktionelle Bildgebung

Von der Fakultät für Biowissenschaften, Pharmazie und Psychologie

der Universität Leipzig

genehmigte

**D I S S E R T A T I O N**

zur Erlangung des akademischen Grades

doctor rerum naturalium,

Dr. rer. nat.,

**vorgelegt**

**von Diplom-Psychologin Katrin Sakreida**

geboren am 13. Juli 1978 in Greifswald

**Datum der Einreichung:** 20. April 2009

**Datum der Verteidigung:** 12. November 2009

**Dekan:** Professor Dr. Matthias Müller

**Gutachter:** Professor Dr. Erich Schröger, Universität Leipzig  
Professor Dr. Martin Lotze, Universität Greifswald

Impressum

Max Planck Institute for Human Cognitive and Brain Sciences, 2010



Diese Arbeit ist unter folgender Creative Commons-Lizenz lizenziert:  
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>

Druck: Sächsisches Druck- und Verlagshaus Direct World, Dresden

ISBN 978-3-941504-01-1

# Inhaltsverzeichnis

Danksagung .....	VII
<b>I Theoretischer Teil .....</b>	<b>1</b>
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>3</b>
1.1 Anatomie und Struktur des prämotorischen Kortex.....	4
1.2 Funktionelle Konzepte des prämotorischen Kortex .....	9
1.3 Das neurale Netzwerk des prämotorischen Kortex .....	12
1.3.1 Überblick über Anatomie und Funktionen der Basalganglien.	13
<b>2 Fragestellungen der Experimente .....</b>	<b>17</b>
<b>3 Methoden .....</b>	<b>21</b>
3.1 Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) .....	21
3.1.1 Physik der Magnetresonanztomographie .....	21
3.1.2 Grundlagen der fMRT .....	24
3.1.3 Erhebung der fMRT-Daten .....	25
3.1.4 Auswertung der fMRT-Daten .....	26
3.2 Patientenstudien .....	28
3.2.1 Grenzen der Untersuchung von Patienten mit einer Schädigung des Gehirns.....	29
3.2.2 Das Potential der Kombination von funktioneller Bildgebung und Patientenstudien .....	31
<b>II Experimenteller Teil .....</b>	<b>37</b>
<b>4 Die prämotorische Somatotopie bei Gesunden: eine fMRT-</b>	

<b>Untersuchung .....</b>	<b>39</b>
4.1 Einleitung .....	39
4.1.1 Anatomische Hypothesen .....	42
4.2 Methode .....	43
4.2.1 Versuchsteilnehmer .....	43
4.2.2 Material und Aufgabe .....	43
4.2.3 Datenerhebung und -auswertung .....	46
4.3 Ergebnisse .....	47
4.3.1 Verhaltensdaten .....	47
4.3.2 FMRT-Daten .....	48
4.4 Diskussion .....	53
<b>5 Patienten mit einer Läsion des ventrolateralen prämotorischen Kortex .....</b>	<b>61</b>
5.1 Einleitung .....	61
5.1.1 Hypothesen für das bewegungsrelatierte Experiment .....	64
5.1.2 Hypothesen für das abstrakte Sequenzexperiment .....	64
5.2 Methode .....	66
5.2.1 Versuchsteilnehmer .....	66
5.2.2 Material und Aufgabe .....	68
5.2.3 Ablauf der Untersuchung .....	70
5.3 Ergebnisse .....	70
5.3.1 Bewegungsrelatiertes Experiment .....	71
5.3.2 Abstraktes Sequenzexperiment .....	72
5.4 Diskussion .....	74
<b>6 Patienten mit der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) .....</b>	<b>81</b>
6.1 Einleitung .....	82
6.1.1 Neuropsychologische Auffälligkeiten der ADHS .....	83
6.1.2 Neurale Grundlagen der ADHS .....	85
6.1.3 Hypothesen für das bewegungsrelatierte Experiment .....	87
6.1.4 Hypothesen für das abstrakte Sequenzexperiment .....	88
6.2 Methode .....	90
6.2.1 Versuchsteilnehmer .....	90
6.2.2 Material und Aufgabe .....	91
6.2.3 Ablauf der Untersuchung .....	93

---

6.3	Ergebnisse .....	94
6.3.1	Bewegungsrelatiertes Experiment.....	94
6.3.2	Abstraktes Sequenzexperiment .....	95
6.4	Diskussion .....	99
<b>7</b>	<b>Stotternde männliche Versuchsteilnehmer .....</b>	<b>107</b>
7.1	Einleitung .....	108
7.1.1	Ursachenmodelle und neurale Grundlagen des Stotterns.....	109
7.1.2	Hypothese.....	114
7.2	Methode.....	115
7.2.1	Versuchsteilnehmer.....	115
7.2.2	Material und Aufgabe .....	117
7.2.3	Ablauf der Untersuchung .....	118
7.2.4	Auswertung der Verhaltensdaten .....	118
7.3	Ergebnisse .....	119
7.4	Diskussion .....	121
<b>III</b>	<b>Zusammenfassung, allgemeine Diskussion und Ausblick.....</b>	<b>127</b>
	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>137</b>
	<b>Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>171</b>
	<b>Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>175</b>
	<b>Selbständigkeitserklärung.....</b>	<b>177</b>





# Danksagung

Mein erster Dank ist an Professor Dr. D. Yves von Cramon und Privatdozentin Dr. Ricarda I. Schubotz gerichtet, die mir meine Diplomarbeit, meine langjährige Mitarbeit als Studentische Hilfskraft und meine Promotionsarbeit am Max-Planck-Institut ermöglicht haben und von denen ich stets gefördert und gefordert wurde. Ich bin sehr dankbar für das Wissen, das ich durch beide vermittelt bekam.

Insbesondere danke ich Ricarda Schubotz für ihre freundschaftliche und professionelle Unterstützung und nicht zuletzt für ihre nutzbringende Kritik an dieser Arbeit.

Einen besonderen Dank richte ich an Professor Dr. Erich Schröger und Privatdozent Dr. Bertram Opitz, die mein Interesse an der Erforschung des menschlichen Gehirns geweckt haben.

Allen derzeitigen und ehemaligen Beteiligten der Arbeitsgruppe EXEC und EXEC-DOC danke ich für die hilfreichen Hinweise und Anregungen. Ausdrücklich sei an dieser Stelle Dr. Stefan Zysset gedankt, der mich nicht nur in diesen Kreis aufnahm und mir die Statistik und fMRT nahebrachte, sondern immer auch unmittelbar bei diesbezüglichen Fragen half.

Ein großer Dank geht an alle Mitarbeiter der Tagesklinik für kognitive Neurologie der Universität Leipzig, insbesondere an die NeuropsychologInnen, für die Unterstützung bei meinen Patientenstudien. Besonders danke ich Frank Regenbrecht für seine engagierte Mitarbeit bei der Untersuchung der stotternen Probanden sowie Dr. Olaf Ballaschke für seine Zuarbeit und die hilfreichen Informationen zu den ADHS-Patienten.

Ich danke Bettina Johst für ihre Unterstützung bei der experimentellen Programmierung, Ramona Menger für die Einbestellung der Probanden und ihr stets freundliches Lächeln, Anne-Kathrin Franz für die Organisation der Patientenstudien, Mandy Jochemko (geborene Naumann), Anke Kummer, Domenica

Wilfling, Simone Wipper und Annett Wiedemann für die Einbestellung der fMRT-Probanden, ihr Organisationstalent und die Unterstützung bei der Datenerhebung im MRT.

Dank auch an die PraktikantInnen und studentischen Hilfskräfte für ihre Unterstützung bei der Programmierung der Experimente und Erhebung der Daten. Insbesondere sei Stefan Hetzer für seine Darstellung im Rahmen der Erstellung des Stimulusmaterials gedankt. An dieser Stelle sei auch all den Probanden gedankt, die sich zur Teilnahme an den Experimenten bereit erklärten.

Den Mitarbeitern der Graphik Andrea Gast-Sandman, Kerstin Flake, Heike Schmidt-Duderstedt und Stephan Liebig und danke ich für die stets spontane Hilfe bei meinen Posterbearbeitungen und die Drucke in letzter Minute. Kerstin Flake danke ich vor allem für ihre ausdauernde Hilfe und Zuarbeit bei der Bearbeitung der Graphiken dieser Arbeit.

Joe King danke ich für die schnelle Übersetzungshilfe.

Zuguterletzt möchte ich meiner Familie und meinen Freunden für ihre stetige Unterstützung danken.

# **I Theoretischer Teil**



# 1 Einleitung

*In seinem speziellen Fall als Polizist durfte die Wahl zwischen Interessantem und Uninteressantem nicht parallel zur Wahrnehmung stattfinden, . . . . Wenn man ermittelte, durfte man sich bei der Wahrnehmung eines Sachverhalts nicht von einer subjektiven Auswahl leiten lassen, sie musste unbedingt objektiv sein. Entscheidungen wurden anschließend getroffen, mühsam und nicht mittels Wahrnehmung, sondern indem man nachdachte, Schlüsse zog, verglich, ausschloss. Dabei war nicht gesagt, dass man nicht auch irren konnte, . . . .*

*(Andrea Camilleri, Der falsche Liebreiz der Vergeltung – Commissario Montalbano findet seine Bestimmung, 2006, S. 245)*

Diese Arbeit befasst sich mit der Untersuchung der kognitiven (nicht-motorischen) Funktionen des menschlichen prämotorischen Kortex, wobei zwei methodische Herangehensweisen gewählt wurden: die funktionelle Bildgebung am gesunden Gehirn und die Erhebung von Verhaltensdaten im Rahmen von Patientenstudien. Im letzteren methodischen Ansatz liegt der Schwerpunkt der Arbeit. Da funktionell-anatomischen Bildgebungsstudien am gesunden Menschen ein bedeutenderes Gewicht in der Forschung zufällt, lassen sich in diesem Bereich noch erhebliche Erkenntnislücken finden. Vor allem in Bezug auf die Testung von Patienten lassen sich kaum Forschungsarbeiten zur Thematik der nicht-motorischen Funktionen des prämotorischen Kortex nennen. Die Untersuchung der Verhaltensleistung von verschiedenen Patientengruppen dennoch mit den funktionell-bildgebenden Daten der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) zu kombinieren, war ein wichtiges Anliegen der Forschungsarbeit. Beide methodischen Ansätze werden im Kapitel 3 dargestellt, während insbesondere im Abschnitt 3.2.2 Überlegungen zur Kombination beider Methoden näher ausgeführt werden. Folglich konnten aus den bildgebenden Befunden von Gesunden (Kapitel 4) Hypothesen für die Verhaltensleistung von neurologischen Patienten (Kapitel 5, bewegungsrelatiertes Experiment) abgeleitet werden. Wie bereits

angedeutet, wurden einerseits Patienten untersucht, die eine geschädigte Gehirnstruktur (Läsion) direkt innerhalb des prämotorischen Kortex aufweisen (Kapitel 5), sowie zwei weitere Patientengruppen, Patienten mit der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS, Kapitel 6) und stotternde männliche Versuchsteilnehmer (Kapitel 7), deren Störungsbild nicht vordergründig als eine Erkrankung des Gehirn erscheint, deren anatomische Korrelate aber vermutlich auch den prämotorischen Kortex und dessen zugeordnete subkortikale Strukturen betreffen. In Kapitel 2 werden die Fragestellungen der einzelnen Experimente näher ausgeführt.

Zunächst aber liefert der folgende Abschnitt 1.1 eine Beschreibung der anatomischen Lage und Gliederung des prämotorischen Kortex innerhalb des menschlichen Kortex sowie seiner Strukturbesonderheiten, woran sich im Abschnitt 1.2 ein Überblick über die Funktionen und Konzepte des prämotorischen Kortex anschließt. Über den Fokus auf diese Gehirnregion hinaus möchte diese Arbeit ein näheres Verständnis des neuronalen Netzwerkes vermitteln, in dem der prämotorische Kortex „arbeitet“ (Abschnitt 1.3). Auf dieser Grundlage lassen sich Annahmen darüber ableiten, welche Funktionen von welchen Netzwerkkomponenten nach einer Gehirnschädigung kompensiert werden könnten. Da neben den kortikalen die subkortikalen neuronalen prämotorischen Verbindungen bei der ADHS und vor allem beim Stottern eine bedeutsame Rolle spielen, wird im Abschnitt 1.3.1 ein Kurzüberblick über die Anatomie und Funktion der Basalganglien gegeben.

## **1.1 Anatomie und Struktur des prämotorischen Kortex**

Der nunmehr gebräuchlichste Begriff *prämotorischer Kortex* geht auf John Farquhar Fulton (1935) zurück. Seinerzeit ordnete Korbinian Brodmann (1909) der *Regio praecentralis* die Felder 4 und 6 zu, wobei die Bezeichnung des Feldes 6 als *Area frontalis agranularis* bereits auf dessen zellarchitektonische Besonderheit hinweist. Die Abbildung 1.1 zeigt den prämotorischen Kortex grau eingefärbt in einem Gehirnschema, das über den Gyri und Sulci des Kortex die Karte nach Brodmann in gestrichelten Linien darstellt. Augenscheinlich ist eine klare Abgrenzung des prämotorischen Kortex anhand einer makroanatomischen Struktur nicht möglich. Ferner nimmt der prämotorische Kortex fast den gesamten präzentralen Gyrus (*Gyrus precentralis*) ein, vorn (anterior) schließt der prämotorische Kortex mittig mit dem präzentralen Sulcus (*Sulcus precentralis*). Oben (superior) und unten (inferior) umfasst der prämotorische Kortex mutmaßlich etwa ein Drittel der frontalen Gyri. Der prämotorische Kortex grenzt nach vorn an den

präfrontalen Kortex und nach hinten (posterior) an den primär-motorischen Kortex (MI), dem Brodmann-Areal (BA) 4, das sich entlang des zentralen Sulcus (*Sulcus centralis*) nach unten keilförmig verengend erstreckt sowie ca. die hinteren 20% des präzentralen Gyrus umfasst. Somit nimmt der prämotorische Kortex ca. die vorderen 80% des präzentralen Gyrus ein und wird hauptsächlich dem BA 6 zugeordnet, das sich in einen an der seitlichen Wölbung (Konvexität) des Gehirns gelegenen (lateralen) und einen in der Mitte des Gehirns befindlichen (medialen) Anteil gliedert. Letzterer entspricht der supplementär-motorischen Area. Darüber hinaus lässt sich der prämotorische Kortex funktionell nicht ohne weiteres vom BA 8, dessen lateraler Anteil dem frontalen Augenfeld (*frontal eye field*) entspricht, sowie vom BA 44, das linkshemisphärisch dem sogenannten Broca-Areal zuzuordnen ist, abgrenzen.

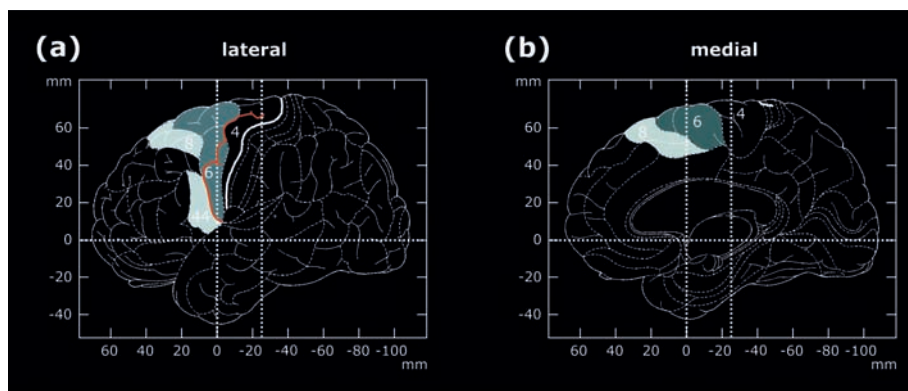


Abbildung 1.1: Lage des prämotorischen Kortex (grau eingefärbt) innerhalb des menschlichen Kortex, dargestellt in (a) einer Lateralansicht (auf die Seite des Gehirns schauend, hier: der rechten Gehirnhälfte) und (b) einer Medianansicht (auf die Mitte des Gehirns schauend, hier: der rechten Gehirnhälfte). Auf der schematischen Darstellung des Gehirns ist die Karte der Brodmann-Areale (BA, gestrichelte Linien) überlagert. Die prämotorischen BA 6, 8, und 44 sind grau markiert. Hervorgehoben sind der präzentrale Sulcus (rot) und der zentrale Sulcus (weiß). Der prämotorische Kortex lässt sich nicht anhand einer makroanatomischen Struktur klar abgrenzen. Ferner nimmt er die vorderen 80% des präzentralen Gyrus ein und grenzt anterior an den präfrontalen Kortex und posterior an den primär-motorischen Kortex, der sich entlang des zentralen Sulcus erstreckt. Die Gehirnschemata sind durch das Koordinatensystem nach Talairach und Tournoux (1988) umrahmt (siehe Abbildung 3.1 und Abschnitt 3.1.3), dessen y-Achse (von anterior nach posterior) und z-Achse (von inferior nach superior) hier dargestellt wurde.

In seinen strukturellen (zellarchitektonischen) Eigenschaften gleicht der prämotorische Kortex überwiegend dem agranulären MI. Diese Eigenschaft ist auf das Fehlen der Rindenschicht IV<sup>1</sup> zurückzuführen. Posterior wird der agranuläre Kortex vom somatosensorischen Kortex begrenzt, der über eine gut ausgeprägte Rindenschicht IV verfügt, und somit zum granulären Kortex gehört. Anterior schließt sich an den agranulären Kortex ein dysgranulärer Übergangsbereich zum granulären präfrontalen Kortex an. Dieser Bereich entspricht dem BA 44 und zeichnet sich durch eine schwach ausgeprägte Rindenschicht IV aus. Aufgrund der bereits erwähnten funktionellen Ausweitung der prämotorischen Region anterior des BA 6, werden auch dysgranuläre Areale dem prämotorischen Kortex zugeschrieben. Prämotorischer und primär motorischer Kortex lassen sich aber auch hinsichtlich der zellarchitektonischen Eigenschaften voneinander abgrenzen. Im Gegensatz zum MI weist der prämotorische Kortex nicht die großen Pyramidenzellen (sogenannte Betz'sche Riesenzellen) der Rindenschicht V auf (Brodmann, 1909).

Die Gehirnschemata der Abbildung 1.1 sind in dem dreidimensionalen Koordinatensystem nach Talairach und Tournoux (1988) abgebildet (siehe Abbildung 3.1 und Abschnitt 3.1.3). Aufgrund der zweidimensionalen Darstellung wird hier nur dessen y-Achse (von anterior nach posterior) und z-Achse (von inferior nach superior) gezeigt. Tabelle 1.1 beschreibt den lateralen und medialen prämotorischen Kortex in diesem dreidimensionalen Raum, wobei die Grenzen als Richtlinien gelten sollten. Wenn sich demnach die Koordinaten eines Aktivierungsmaximum entsprechend diesen x-y-z-Raumebenen zentral zuordnen lassen, handelt es sich mit hoher Wahrscheinlichkeit um eine Aktivierung innerhalb des prämotorischen Kortex. Wichtig ist also das Verständnis, dass die Raumebenen voneinander abhängig sind und der prämotorische Kortex nicht als ein starrer „Block im Raum“ definiert werden kann. Zudem ist auch der prämotorische Kortex im Rahmen seiner interindividuellen Varianz zu betrachten.

---

<sup>1</sup> Man unterscheidet im Iso- oder Neokortex, von außen nach innen, die Molekular- oder Zonalschicht (I), die äußere Körnerschicht (II), die Pyramidalschicht (III), die innere Körnerschicht (IV), die ganglionäre Schicht (V) und die Spindelzellenschicht (VI).



*Tabelle 1.1: Der laterale und mediale prämotorische Raum im dreidimensionalen Koordinatensystem nach Talairach & Tournoux (1988) (siehe Abbildung 3.1 und Abschnitt 3.1.3). Eine Zuordnung der Koordinaten eines Aktivierungsmaximum entsprechend der x-y-z-Raumebenen, wobei diese voneinander abhängig sind, weist mit hoher Wahrscheinlichkeit auf eine prämotorische Aktivierung.*

---

**lateral prämotorisch**

links – rechts	$x \leq -10$ oder $x \geq 10$
anterior – posterior	$y \leq 15$ und $y \geq -20$
inferior – superior	$z \geq -5$

---

**medial prämotorisch**

links – rechts	$x > -10$ und $x < 10$
anterior – posterior	$y \leq 15$ und $y \geq -20$
inferior – superior	$z \geq 25$

---

Obwohl viele zellarchitektonische Karten des menschlichen Gehirns seit Beginn des 20. Jahrhunderts veröffentlicht wurden, blieb die Kartierung von Brodmann (1909) die einflussreichste. Die Benennung der zellarchitektonisch untersuchten Areale im Gehirn des nicht-menschlichen Primaten hat sich ohne Bezug auf das menschliche Gehirn und umgekehrt entwickelt, und so terminologische Unterschiede entstehen lassen. Die vorherrschende strukturelle Aufteilung des agranulären Isokortex beim Makaken (*Macaca mulatta*, Rhesusaffe) in sogenannte F-Felder („F“ für „frontal“) wurde von Matelli, Luppino und Rizzolatti (1985) entwickelt. In dieser Gliederung des frontalen motorischen Kortex werden sieben Areale unterschieden und entsprechend ihrer anatomischen Lage benannt: an die posterior gelegenen niedrig nummerierten Felder schließen sich die anterior gelegenen Felder mit höheren Nummern an (Abbildung 1.2a). Grundlage dieser Kartierung bilden histochemische und zellarchitektonische Daten (Matelli et al., 1985; Matelli, Luppino und Rizzolatti, 1991), die durch andere Techniken bestätigt und verfeinert wurden. Angenommene Homologien der F-Felder innerhalb der BA 4, 6, 8 und 44 im menschlichen Gehirn basieren aber eher auf funktionellen denn auf strukturell-anatomischen Daten (zum Beispiel Rizzolatti, Fogassi und Gallese, 2002) und sind in der Abbildung 1.2b veranschaulicht. Demnach ist der mediale Anteil des prämotorischen Kortex in die Felder F3, dem die

supplementär-motorische Area beim Menschen entspricht, und F6, dem die präsupplementär-motorische Area beim Menschen gleichkommt, unterteilt. Der dorsale (= beim Tier dem Rücken zugewandte) Anteil des lateralen prämotorischen Kortex ist in das rostral (= schnauzenwärts) gelegene Feld F7 und das caudal (= schwanzwärts) gelegene Feld F2 aufgeteilt. Im ventralen (= bauchwärtigen) Anteil des lateralen prämotorischen Kortex<sup>2</sup> unterteilen sich die Felder F5 und F4 nach rostral und caudal. Schließlich entspricht das Feld F1 dem MI beim Menschen.

---

<sup>2</sup> In der funktionell-anatomischen Beschreibung des menschlichen lateralen prämotorischen Kortex hat sich die Verwendung der Begriffe ventral und dorsal gegenüber denen inferior und superior durchgesetzt. Im Gegensatz zum Tier, bei dem die Neurachse als eine imaginäre gerade Linie durch Rückenmark und Gehirn verläuft, weist die Neurachse beim Menschen und beim Primaten einen Knick auf Höhe des Gehirns nach frontal auf. Somit deckt sich der tieranatomische Begriff dorsal mit dem obersten Kopfende beim Menschen, das deshalb auch als superior bezeichnet wird. Entsprechendes gilt für ventral und inferior.

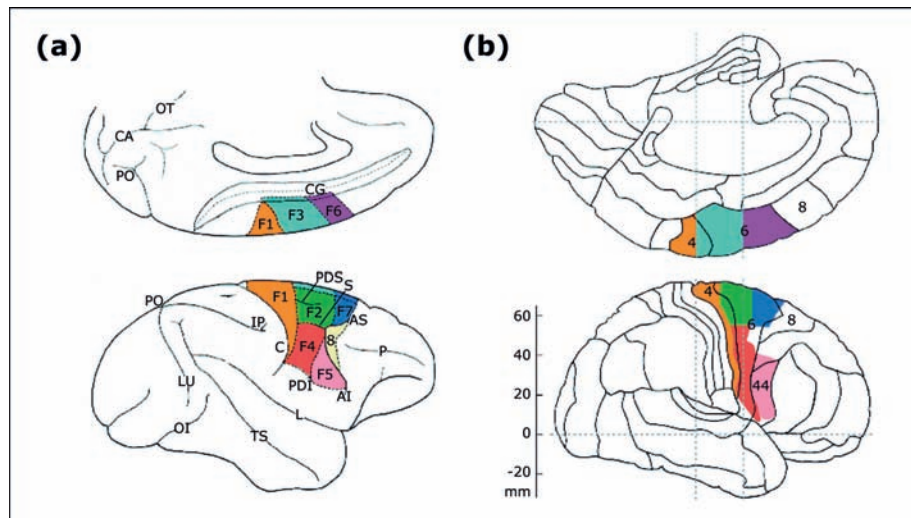


Abbildung 1.2: angepasst aus Schubotz (2004). (a) Benennung der F-Felder beim Makaken (*Macaca mulatta*, Rhesusaffe) nach Matelli, Luppino und Rizzolatti (1985, 1991). Das untere Feld zeigt den lateralen prämotorischen Kortex, im oberen Feld ist der mediale prämotorischen Kortex umgeklappt dargestellt. Abkürzungen: AI = inferior arcuate sulcus, AS = superior arcuate sulcus, C = central sulcus, CA = calcarine fissure, CG = cingulate sulcus, IP = intraparietal sulcus, L = lateral fissure, LU = lunate sulcus, OI = inferior occipital sulcus, OT = occipitotemporal sulcus, P = principal sulcus, PDI = inferior precentral dimple, PDS = superior precentral dimple, PO = parieto-occipital sulcus, S = spur of the arcuate sulcus, TS = superior temporal sulcus. (b) Homologien der F-Felder beim Makaken zu der Felderung nach Brodmann (1909), wie von Rizzolatti, Fogassi und Gallese (2002) für den lateralen prämotorischen Kortex (unteres Feld) angenommen und zusammengefasst für die medialen Areale (oberes Feld) von verschiedenen Veröffentlichungen. Die z-Achse des Koordinatensystems nach Talairach und Tournoux (1988) wurde zusätzlich dargestellt.

## 1.2 Funktionelle Konzepte des prämotorischen Kortex

Die Zuordnung des prämotorischen Kortex zu den sekundären motorischen Kortexen steht im Zusammenhang mit dessen motorischen Funktionen, die die Vorbereitung und Organisation von Bewegung umfassen (Wise, 1985). Diese klassische Ansicht enthärtete sich mit der Entwicklung der bildgebenden Verfahren, die prämotorische Aktivierungen auch regelmäßig während nicht-motorischer „kognitiver“ Aufgaben fanden. Zunächst wurden diese Befunde als unbeachtete motorische Abläufe interpretiert oder mit experimentellen Artefakten in Verbindung gebracht. Nunmehr ist die Erforschung der kognitiven Funktionen des menschlichen prämotorischen Kortex ein eigenständiges Forschungsgebiet. Dennoch richtet sich die Entwicklung von Konzepten über die prämotorischen Funktionen

gegenwärtig teils auf die klassische motorische Sicht und teils auf die nicht-motorischen Funktionen.

Einen wertvollen Beitrag für die Interpretation der bildgebenden Befunde und somit für das Verständnis der menschlichen prämotorischen Funktionen leisten aber auch andere Methoden, wie vor allem Läsionsstudien am Affen und Studien an Patienten nach einer Erkrankung oder Schädigung des Gehirns. Durch diese Befunde ist es möglich, Rückschlüsse auf die Notwendigkeit dieser Gehirnstruktur zu ziehen und Kompensationsmechanismen aufzeigen zu können.

Die gegenwärtig diskutierten Konzepte der menschlichen prämotorischen Funktionen beziehen sich hauptsächlich auf eine funktionell-anatomische Trennung zwischen der rechten und linken Hemisphäre, dem lateralen und medialen, dem rostralen und caudalen sowie dem ventrolateralen und dorsolateralen Anteil des prämotorischen Kortex und werden im Folgenden kurz ausgeführt.

Für hemisphärische Differenzen im prämotorischen Kortex lassen sich zwei Konzepte darstellen. Zum einen ist der rechte prämotorische Kortex häufiger bei räumlichen Aufgaben beteiligt, während der linke prämotorische Kortex nicht-räumliche Aufgaben bevorzugt (Gitelman et al., 1996, 1999; Hazeltine, Grafton und Ivry, 1997; Jonides et al., 1993; Smith & Jonides, 1998). Zum anderen liegt eine Spezialisierung der Hemisphären hinsichtlich der motorischen Effekte beim manuellen Sequenzlernen vor. Hier zeigt sich der linke prämotorische Kortex an der Aneignung neuer motorischer Sequenzen interessiert, auch wenn diese mit der nicht-dominanten Hand ausgeführt werden, während der rechte prämotorische Kortex eher im fortgeschrittenen Lernstadium und während der Informationsspeicherung beteiligt ist (Grafton, Hazeltine und Ivry, 2002; Lafleur et al., 2002; Müller, Kleinhans, Pierce, Kemmotsu und Courchesne, 2002; Sakai, Ramnani und Passingham, 2002; Schubotz, von Cramon und Friederici, 2000; Toni, Ramnani, Josepfs, Ashburner und Passingham, 2001).

Eine funktionelle Trennung zwischen dem lateralen und medialen prämotorischen Kortex ist in erster Linie auf Untersuchungen am Affen zurückzuführen, die entsprechende Aktivierungen auf äußere (externale) Reize aus der Umwelt beziehungsweise auf Reize, die durch das Individuum selbst (internal) ausgelöst wurden, aufzeigten (Halsband, Matsuzaka und Tanji, 1994; Mushiake, Inase und Tanji, 1991, Überblick siehe Goldberg, 1985, und Passingham, 1993). Die Daten bildgebender Studien am Menschen, die vor allem external und internal getaktete Bewegung untersuchten oder entsprechende Hinweisreize verwendeten, scheinen jedoch vielfältiger zu sein (Crosson et al., 2001; Cunnington, Windischberger, Deecke und Moser, 2002; Larsson, Gulyás und Roland, 1996; Weeks, Honda,

Catalan und Hallett, 2001; Wessel, Zeffiro, Toro und Hallett, 1997). Dennoch deuten die Befunde auf einen generellen Trend hinsichtlich einer funktionellen Differenzierung zwischen dem lateralen und medialen prämotorischen Kortex für die Steuerung entsprechend external und internal geleiteter Bewegung.

Funktionelle rostro-caudal Differenzierungen wurden überwiegend innerhalb des medialen prämotorischen Kortex beschrieben und bezogen sich entsprechend auf die rostral gelegene präsupplementär-motorische Area und die caudal gelegene supplementär-motorische Area. Nunmehr wurden dieselben funktionellen Unterscheidungen auch für den dorsolateralen prämotorischen Kortex angenommen (Picard & Strick, 2001). Entsprechend des anatomischen rostro-caudal Verlaufs lassen sich diese innerhalb einer funktionellen Abstufung von höheren zu niederen Ebenen der Repräsentation und Verhaltenskontrolle darstellen und umfassen beispielsweise die motorische Ausführung komplexer *versus* einfacher Bewegungen, die Intention *versus* die Ausführung von Handlung oder die frühe *versus* die späte sensomotorische Lernphase (Boussaoud, 2001; Iacoboni, Woods und Mazziotta, 1998; Inoue et al., 2000; Meister et al., 2005; Simon et al., 2002). Es ist ungeklärt, ob eine solche rostral-caudal Differenzierung auch im ventrolateralen prämotorischen Kortex vorliegt.

Die anatomische Abgrenzung des ventralen und dorsalen Anteils innerhalb des menschlichen lateralen prämotorischen Kortex ist nicht eindeutig festgelegt. Während beim Affen die Grenze zwischen ventral und dorsal als jene zwischen F4 und F2 definiert ist (siehe Abbildung 1.2), nehmen Rizzolatti, Luppino und Matelli (1998) im menschlichen Kortex eine Aufteilung auf der Höhe des oberen frontalen Sulcus (*Sulcus frontalis superior*) an. Im stereotaktischen Raum nach Talairach und Tournoux (1988) entspricht diese Grenze ungefähr der z-Koordinate 51, zu der sich der verhältnismäßig größere ventrolaterale Anteil des prämotorischen Kortex inferior vom kleineren dorsolateralen Anteil des prämotorischen Kortex superior abgrenzt. In den meisten bildgebenden Studien wird aber der untere frontale Sulcus (*Sulcus frontalis inferior*) als Grenze herangezogen, sodass der laterale prämotorische Kortex grob in zwei Felder von gleicher Größe aufgeteilt wird.

Eine funktionelle Trennung des ventrolateralen und dorsolateralen prämotorischen Kortex auf der kognitiven Ebene wurde dergestalt beschrieben, dass ersterer die konkreten Eigenschaften der motorischen Sequenzen repräsentiert, und letzterer die abstrakten sequenzspezifischen Handlungspläne verschlüsselt. Verschiedene bildgebende Studien berichten folglich eine erhöhte Aktivität des dorsolateralen prämotorischen Kortex in Zusammenhang mit einem Anstieg der

sequentiellen Komplexität (Boecker et al., 2002; Harrington et al., 2000; Haslinger et al., 2002). Auf der Ebene motorischer Repräsentationen zeigen Untersuchungen am Affen eine ventral-dorsal Unterscheidung innerhalb des lateralen prämotorischen Kortex, die grob jener Körperkarte im primär-motorischen Kortex entspricht (Gentilucci et al., 1988; Godschalk, Mitz, van Duin und van der Burg, 1995; Preuss & Goldman-Rakic, 1989). Eine metaanalytische Auswertung von Befunden aus funktionellen Bildgebungsstudien am Menschen (Schubotz & von Cramon, 2003, Abbildung 4.2) sowie die in Kapitel 4 dargestellte fMRT-Studie lassen auf eine ebensolche Ordnung im menschlichen prämotorischen Kortex schließen. Danach ist distale Körperbewegung (wie beispielsweise die der Finger) innerhalb des ventrolateralen prämotorischen Kortex repräsentiert, während der dorsolaterale prämotorische Kortex für proximale Körperbewegung (wie beispielsweise die der Arme) verantwortlich ist. Eine neuere fMRT-Studie zeigte auch entsprechende Übereinstimmungen der motorischen Effekte mit denen einer abstrakten Sequenzaufgabe in der ventral-dorsal Verteilung innerhalb des lateralen prämotorischen Kortex (Wolfensteller, Schubotz und von Cramon, 2007).

### **1.3 Das neurale Netzwerk des prämotorischen Kortex**

Zum Verständnis der Funktionalität einer Gehirnregion trägt immer auch das Wissen um dessen Netzwerkkomponenten und deren Funktionen bei. Für die Entdeckung der Faserverbindungen im Gehirn leisten Studien am Affen einen herausragenden Beitrag, wenn auch nunmehr die funktionelle Bildgebung mit der Diffusionsbildgebung (*diffusion tensor imaging*) die Möglichkeit bietet, die Nervenbahnen im menschlichen Kortex indirekt darzustellen. Die Erforschung der komplexen Verbindungen zum und vom frontalen motorischen Kortex ist jedoch ausschließlich einer Vielzahl von Untersuchungen am Affen zu verdanken.

Die rostral zu F1 (dem primär-motorischen Kortex) gelegenen F-Felder des prämotorischen Kortex (siehe Abbildung 1.2) sind über sogenannte intrinsische Verbindungen selektiv miteinander vernetzt. Die extrinsischen Verbindungen verlaufen insbesondere zum und vom präfrontalen Kortex und dem Parietallappen (Barbas & Pandya, 1987; Dum & Strick, 1991; Lu, Preston und Strick, 1994; Luppino, Matelli, Camarda und Rizzolatti, 1993; Matelli, Camarda, Glickstein und Rizzolatti, 1986).

Für die motorischen Kortizes werden allgemein ausgedehnte intrinsische Verbindungen angenommen, was möglicherweise mit deren Rolle bei sequentiellen motorischen Handlungen (beispielsweise bei der gleichzeitigen Vorbereitung der

Hand und des Mundes für eine koordinierte Hand-Mund-Sequenz) in Zusammenhang steht. Somit verlaufen innerhalb der lateralen prämotorischen F-Felder die intrinsischen Verbindungen auch über verschiedene Regionen der Körperkarte (Matelli, Camarda, Glickstein und Rizzolatti, 1984). Während die Vernetzung innerhalb des ventrolateralen prämotorischen Kortex und des dorsolateralen prämotorischen Kortex überreichlich ist, gibt es nur wenige Verbindungen zwischen diesen beiden Arealen des prämotorischen Kortex (Ghosh & Gattera, 1995; Kurata, 1991). Auch die medialen und lateralen prämotorischen Areale unterscheiden sich hinsichtlich ihrer intrinsischen Verbindungen. Die Afferenzen (zuführende Leitungen) des medialen Feldes F3 bilden die lateralen Felder F1, F2, F4 und F5, deren Ausgangsinformationen entsprechend der Körperkarte organisiert sind. Das mediale Feld F6 empfängt hauptsächlich (oder vielleicht ausschließlich) Eingangsinformationen von dem Feld F5 (Luppino, Matelli und Rizzolatti, 1990). Schließlich gibt es keine bedeutsamen Verbindungen zwischen den medialen prämotorischen Feldern F3 und F6 und dem dorsolateralen Feld F7.

In Hinsicht auf die extrinsischen Verbindungen lassen ebenso zwei Gruppen von F-Feldern trennen. Die anterior medial und dorsolateral gelegenen Felder F6 und F7 sind präfrontal-abhängige Areale und haben weit verbreitete Verbindungen mit allen anderen motorischen Kortexarealen sowie zum Hirnstamm, außer aber mit dem Feld F1 (Barbas & Pandya, 1987; Lu et al., 1994; Luppino et al., 1990, 1993). Die posterior medial und lateral gelegenen Felder F3, F2 und F4 sowie das anterior ventrolateral gelegene Feld F5 sind parietal-abhängig und haben Verbindungen mit dem Feld F1, die entsprechend der Körperkarte organisiert sind. Außerdem sind diese Felder auch direkt mit dem Rückenmark verbunden (Luppino et al., 1993; Matelli et al., 1986; Matsumura & Kubota, 1979; Muakassa & Strick, 1979). Neben den kortikalen extrinsischen Verbindungen sind auch jene Vernetzungen mit den subkortikalen Strukturen des Gehirns bedeutsam. So führen afferente Fasern vom Zerebellum zum lateralen prämotorischen Kortex, während die supplementär-motorische Area Eingangsinformationen von den Basalganglien bezieht (Strick, 1985).

### **1.3.1 Überblick über Anatomie und Funktionen der Basalganglien**

Die Basalganglien (Abbildung 1.3) sind die größten subkortikalen Strukturen im menschlichen Gehirn und bestehen aus miteinander verbundenen Kernen (Alm, 2004; Graybiel, 2000). Im engeren Sinn werden das Corpus striatum (Striatum), das aus dem Nucleus caudatus und dem Putamen besteht, und der Globus pallidus

(Pallidum), der in ein äußeres (pars lateralis) und in ein inneres (pars medialis) Segment unterteilt werden kann, als Basalganglien bezeichnet. Im erweiterten Sinn werden auch die Substantia nigra (pars reticulata und pars compacta) und der Nucleus subthalamicus dazugezählt (für eine genaue anatomische Beschreibung der Basalganglien-Strukturen beispielsweise siehe Herrero, Barcia und Navarro, 2002).

Die Afferenzen der Basalganglien verlaufen vom gesamten Kortex, vor allem aber vom primärmotorischen, prämotorischen und sensomotorischen Kortex, sowie von den sensorischen Kernen des Thalamus, wobei das Striatum diese Zuflüsse empfängt und an das Pallidum weitergibt. Hier teilen sich die direkte und die indirekte Leitungsbahn. Erstere führt über den inneren Globus Pallidus zur Substantia nigra (pars reticulata) und zurück zum Thalamus. Letztere leitet zuvor über den äußeren Globus pallidus und den Nucleus subthalamicus, und anschließend wie die direkte Leitungsbahn über den inneren Globus pallidus und die Substantia nigra (pars reticulata) zurück zum Thalamus. Die Efferenzen (Ausgänge) der Basalganglien verlaufen über den Thalamus zum motorischen Kortex, daneben aber auch direkt zum Hirnstamm (siehe Überblicksarbeiten beispielsweise Alexander, 1997; Alm, 2004; Parent & Cicchetti, 1998; Wise, Murray und Gerfen, 1996). Innerhalb der Basalganglien besteht zudem eine besonders enge Verbindung zwischen der Substantia nigra (pars compacta) und dem Striatum, die von funktioneller Bedeutung ist.

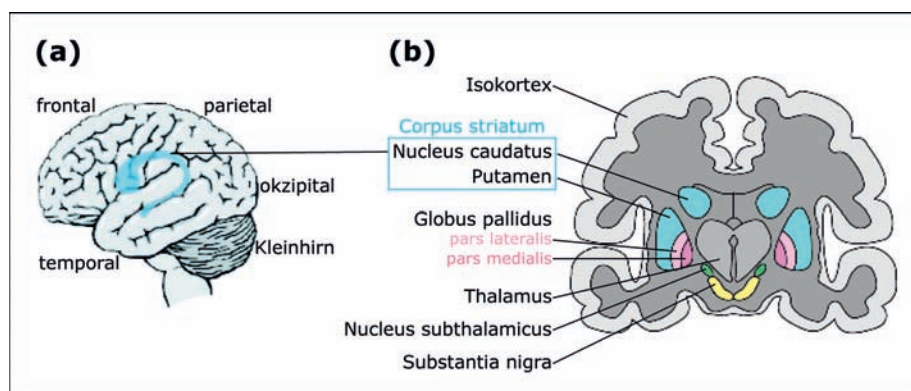


Abbildung 1.3: angepasst aus Graybiel (2000). (a) Lage der Basalganglien im menschlichen Gehirn. (b) In einem Koronarschnitt des Gehirns sind die anatomischen Strukturen der Basalganglien schematisch dargestellt: das Corpus striatum (hellblau), das aus dem Nucleus caudatus und dem Putamen besteht, der Globus pallidus (rosa) mit seinem äußeren (pars lateralis) und inneren (pars medialis) Segment sowie der Nucleus subthalamicus (grün) und die Substantia nigra (gelb).



Eine entscheidende Rolle für die Funktionen der Basalganglien spielt der Neurotransmitter Dopamin. Das dopaminerge Rückkopplungssystem aus der Substantia nigra (pars compacta) stellt einen Ausgleich zwischen dem direkten und dem indirekten Leitungsweg her. Dies geschieht durch die unterschiedliche Wirkung der dopaminergen Neurone, die über D1-Rezeptoren striataler Neurone fördernd in den direkten Leitungsweg und über D2-Rezeptoren striataler Neurone hemmend in den indirekten Leitungsweg eingreifen (siehe zum Beispiel Alm, 2004). In Hinsicht auf die funktionelle Bedeutung dieses Systems werden über den direkten Leitungsweg die kortikal angeregten zweckmäßigen Bewegungen unterstützt, während über den indirekten Leitungsweg ungewollte Bewegungsmuster unterdrückt werden (Marsden & Obeso, 1994).

Die klassische Annahme zur Funktion der Basalganglien beschränkte sich zunächst auf deren Beitrag für das motorische System (Saint-Cyr, Taylor und Nicholson, 1995; Wilson, 1925). Nunmehr wird den Basalganglien die Bedeutung als ein wichtiges subkortikales Bindeglied zwischen den Kortexarealen, die an der Verarbeitung und Integration sensorischer und motorischer Informationen beteiligt sind (dem sogenannten Assoziationskortex) und dem primär motorischen Kortex beigemessen (Alexander, DeLong und Strick, 1986). So wirken die Basalganglien bei der Umsetzung der im Assoziationskortex angeregten Bewegungsprogramme mit, die dann von den motorischen Regionen ausgeführt werden. Dabei sind die Basalganglien entscheidend bei der Festlegung der Bewegungseigenschaften wie der Richtung, der Geschwindigkeit, der Kraft sowie der Sequenzierung und Flüssigkeit der auszuführenden Bewegung beteiligt (Ceballos-Baumann & Brooks, 1997). Daneben geben Propriozeptoren (die über die Afferenzen sensorische Information zur „Eigenempfindung“ des Körpers vermitteln) den Basalganglien auch Informationen über die aktuelle Lage und Bewegung des Körpers im Raum (Lalonde & Strazielle, 2007; Visser & Bloem, 2005). Klinisch zeigen sich Funktionsstörungen der Basalganglien typischerweise als neurologische Erkrankung der Motorik (wie beispielsweise Morbus Parkinson), die durch Muskelstarre (Rigor), Muskelzittern (Tremor) sowie einer allgemeinen Bewegungsarmut (Hypokinesie) beziehungsweise im fortgeschrittenen Stadium einer Bewegungslosigkeit (Akinese) charakterisiert ist. Neben dem Beitrag der Basalganglien im motorischen System lässt sich zudem aufgrund deren enger anatomischer Verbindung mit dem präfrontalen und prämotorischen Kortex auf die Bedeutung für kognitive Funktionen und Aufmerksamkeit schließen (Graybiel, 2000; Wise et al., 1996).



## 2 Fragestellungen der Experimente

Zur Untersuchung der nicht-motorischen Funktionen des prämotorischen Kortex kamen in den Experimenten dieser Arbeit zwei methodische Herangehensweisen zur Anwendung. Zum einen wurden mit der fMRT die neuroanatomischen Korrelate einer Bewegungsbeobachtungsaufgabe im gesunden Gehirn untersucht. Zum anderen wurde auf der Grundlage dieser Befunde sowie weiterer Hypothesen die Verhaltensleistung von verschiedenen Patientengruppen unter Anwendung nicht-motorischer Sequenz-Paradigmen erhoben. Neben diesem methodischen Ansatz galt das Interesse der verschiedenen Patientenstudien dem Einfluss einer direkten Schädigung des prämotorischen Kortex auf die Verhaltensleistung im Vergleich zu Störungen (wie der ADHS und dem Stottern), die vordergründig nicht mit einer neurologischen Gehirnschädigung in Zusammenhang gebracht werden. Dennoch finden sich hinsichtlich beider Störungsbilder Annahmen zu zerebralen Auffälligkeiten, die in den Abschnitten 6.1.2 (Neurale Grundlagen der ADHS) und 7.1.1 (Ursachenmodelle und neurale Grundlagen des Stotterns) ausführlich dargestellt werden. Abgesehen davon standen die Patientenstudien unter der übergreifenden Fragestellung, inwiefern Patienten kognitiv flexibel auf bekannte und auf neue Reize reagieren können beziehungsweise sie in der Lage sind, neue Funktionen zu erwerben. Im Folgenden werden die einzelnen Fragestellungen der Experimente konkret ausgeführt. Die Hypothesen über die erwarteten Effekte sind in den jeweiligen Abschnitten zu den Experimenten formuliert.

- In dem in Kapitel 4 dargestellten fMRT-Experiment wurden neurologisch gesunde Versuchsteilnehmer mit einer perzeptuellen Bewegungsbeobachtungsaufgabe (bewegungsrelatiertes Experiment) untersucht. Ziel der Studie war es, die neuronalen Korrelate einer möglichen Bewegungskarte im menschlichen prämotorischen Kortex aufzuzeigen. Die anatomischen Hypothesen werden im Abschnitt 4.1.1 dargestellt.

- Im Kapitel 5 werden zwei Experimente zur Untersuchung der Verhaltensleistung von Patienten mit einer ventrolateralen prämotorischen Läsion dargestellt.

Im ersten Experiment (Verhaltensexperiment 1) wurden die Patienten mit einer ventrolateralen prämotorischen Läsion mit dem bewegungsrelatierten Experiment der funktionell-bildgebenden Studie (Kapitel 4) untersucht. Eine Gehirnschädigung innerhalb des prämotorischen Kortex führt sehr häufig zu motorischen Sequenzierungsdefiziten, wenngleich von unterschiedlich schwerer Ausprägung (siehe Abschnitt 5.1). Die Untersuchung erforderte aber keine motorische Ausführung der Bewegung, sondern die perzeptuelle Verarbeitung bewegungsrelatierter Reize. Zwei Fragestellungen ließen sich formulieren: Zeigen die ventrolateral-prämotorischen Patienten im Vergleich zu den Kontrollprobanden ein entsprechend der funktionell-bildgebenden Daten spezifisches Defizit in der Verhaltensleistung auf der perzeptuellen Ebene (für die Beobachtung von distaler Bewegung verglichen mit der Beobachtung von proximaler und axialer Bewegung)? Inwieweit lässt sich aber auch mit einer nicht-motorischen alltagsnahen Aufgabe eine hochtrainierte und somit wahrscheinlich weitestgehend kompensierte prämotorische Funktion der perzeptuellen Verarbeitung motorischer Informationen darstellen?

Das zweite Experiment (Verhaltensexperiment 2) verwendete ein abstraktes Sequenzexperiment zur Untersuchung der Patienten mit einer ventrolateralen prämotorischen Läsion. In diesem Experiment war somit nicht die Beobachtung alltagsnaher konkreter (bewegungsrelatierter, wie in Kapitel 4 dargestellt) Reize erforderlich, sondern die perzeptuelle Verarbeitung von abstrakten neuartigen Reizen. Im Vergleich zu den Ergebnissen des Verhaltensexperiments 1 wurde zum einen die Fragestellung formuliert: Ist die perzeptuelle Eigenschaft des Reizmaterials von Einfluss auf die Darstellung einer trainierten prämotorischen Funktion bzw. können die Patienten mit einer ventrolateralen prämotorischen Läsion flexibel auf eine neuartige Anforderung reagieren? Eine weitere Fragestellung wurde in Zusammenhang mit der in dem Experiment angewendeten zeitlichen Manipulation durch eine strukturierte, eine gleichmäßig strukturierte und eine unstrukturierte Reizdarbietung formuliert: Zeigen die ventrolateral-prämotorischen Patienten im Vergleich zu den Kontrollprobanden neben einer generellen Beeinträchtigung in der Verhaltensleistung einen spezifischen Einbruch in der Bedingung der unstrukturierten Reizdarbietung?

- Im Kapitel 6 werden zwei Experimente zur Untersuchung der Verhaltensleistung von Patienten mit der ADHS dargestellt.

Im ersten Experiment (Verhaltensexperiment 3) wurde das bewegungsrelatierte Experiment der funktionell-bildgebenden Studie (Kapitel 4) mit Patienten mit der ADHS durchgeführt. Neben den im Vordergrund stehenden präfrontalen neuronalen Korrelaten dieser Erkrankung werden auch Normabweichungen innerhalb des prämotorischen Kortex sowie subkortikale Auffälligkeiten diskutiert (siehe Abschnitt 6.1.2). Zwei Fragestellungen ließen sich formulieren: Zeigen die ADHS-Patienten im Vergleich zu den Kontrollprobanden generelle Beeinträchtigungen in der Bewegungsbeobachtungsaufgabe, wenngleich diese die perzeptuellen prämotorischen Funktionen stärker als die präfrontalen Funktionen beansprucht? Inwieweit lässt sich aber auch die prämotorische Funktion der perzeptuellen Verarbeitung motorischer Informationen allgemein als eine durch den Alltag hochtrainierte Fähigkeit betrachten?

Das zweite Experiment (Verhaltensexperiment 4) verwendete ein abstraktes Sequenzexperiment zur Untersuchung der ADHS-Patienten. Auch in diesem Experiment wurden wiederum nicht konkrete Reize präsentiert, sondern abstrakte neuartige Reize. Im Vergleich zu den Ergebnissen des Verhaltensexperiments 3 wurde zum einen die Fragestellung formuliert: Können die ADHS-Patienten flexibel auf eine neuartige Anforderung, die bisher im Alltag nicht trainiert wurde, reagieren? Darüber hinaus wurden zusätzlich zur Sequenzaufgabe Störreize präsentiert. Neben einer generellen Aufmerksamkeitsanforderung wurde also die Fähigkeit beansprucht, nicht-relevante Informationen zu hemmen – eine Funktion, die dem Präfrontalkortex zugeschrieben wird. In diesem Zusammenhang wurden zwei weitere Fragestellungen formuliert: Zeigen die ADHS-Patienten im Vergleich zu den Kontrollprobanden ein spezifisches Defizit im Sinne einer größeren Ablenkbarkeit durch Störreize? Führen darüber hinaus die durch eine Kombination der perzeptuellen Eigenschaften der Störreize (Modalität und Abfolge) erzeugten unterschiedlichen Aufmerksamkeitsanforderungen zu einem spezifischen Einbruch in den Bedingungen mit Störreizen in derselben Modalität wie die zu beachtende Sequenz (verglichen mit den Bedingungen mit Störreizen in der anderen Modalität wie die zu beachtende Sequenz) und in den Bedingungen mit regelhaft geordneten Störsequenzen (verglichen mit den Bedingungen mit zufällig präsentierten Störsequenzen)?

- Das in Kapitel 7 dargestellte Experiment (Verhaltensexperiment 5) mit stotternden männlichen Versuchsteilnehmern verfolgte ebenso wie die Untersuchung der in den Kapiteln 5 und 6 dargestellten Patientengruppen das Ziel, die Rolle der prämotorischen Funktion der perzeptuellen Sequenzierungsleistung bei diesem Störungsbild zu untersuchen. Das Stottern lässt sich zwar nicht nur als reines sprachmotorisches Problem charakterisieren, steht aber aufgrund dessen eng mit gestörten prämotorischen Funktionen in Zusammenhang und geht zudem nicht mit generellen kognitiven Defiziten einher. In dem Experiment wurde ein nicht-sprachliches Rhythmusparadigma verwendet, das die perzeptuelle Verarbeitung von Tonsequenzen erforderte. Untersuchungen der neuronalen Korrelate des Stotterns führten zu der Annahme, dass Fehlfunktionen innerhalb der internal gesteuerten Verarbeitungsverbindungen von den Basalganglien zum medialen prämotorischen Kortex (supplementär-motorische Area) eine Schlüsselrolle beim Stottern spielen (Alm, 2004, siehe Abschnitt 7.1.1). Für einen Ausgleich dieses Defizits müsste somit der external gesteuerte Verarbeitungskreislauf vom Zerebellum zum lateralen prämotorischen Kortex auf lange Sicht trainiert werden. Wenn solch eine Kompensation erfolgreich ist, würden die stotternden Versuchsteilnehmer eine bessere Verhaltensleistung zeigen als die nicht stotternden Versuchsteilnehmer, da die Aufgabe das externe (laterale) System in besonderem Maße belastet.

## 3 Methoden

Dieses Kapitel befasst sich mit den in dieser Arbeit verwendeten experimentellen Methoden. Im ersten Abschnitt werden die Grundlagen und die Anwendung der fMRT beschrieben. Im zweiten Abschnitt wird auf die Untersuchung von Patienten mit einer erworbenen Gehirnschädigung eingegangen. Zudem wird erläutert, inwiefern sich beide Methoden, die Bildgebungsmethode und Patientenstudien, gegenseitig ergänzen.

### 3.1 Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT)

Die Magnetresonanztomographie (MRT) als ein bildgebendes Verfahren ermöglicht es, nicht-invasiv anatomische Strukturen mit einer räumlichen Auflösung im Millimeterbereich darzustellen. Mittels des Verfahrens der *funktionellen* MRT lassen sich die metabolischen Prozesse im Gehirn mit moderater zeitlicher Auflösung (im Sekundenbereich) abbilden und erlaubt einen Rückschluss von lokalen Blutflussänderungen auf die Funktion der zugrunde liegenden Gehirnareale. In den folgenden zwei Abschnitten werden zunächst die allgemeinen physikalischen Grundlagen der MRT dargestellt, woran sich die Beschreibung des *blood oxygenation level dependent-* (BOLD-)Signals als Grundlage der fMRT anschließt. In den darauf folgenden zwei Abschnitten werden die spezifischen Parameter der fMRT-Datenerhebung und -auswertung dargestellt.

#### 3.1.1 Physik der Magnetresonanztomographie

Die physikalische Grundlage der MRT bildet die magnetische Kernresonanz (*nuclear magnetic resonance*). Protonen mit ihrer positiven elektrischen Ladung besitzen einen Eigendrehimpuls (*spin*) und Atomkerne mit einer ungeraden Anzahl an Protonen und Neutronen, wie auch die für das BOLD-Signal wichtigen Wasserstoffatome (mit nur einem Proton), erhalten dadurch ein gerichtetes magnetisches Moment  $B$ . Vereinfacht kann dies als ein magnetischer Kreisel

angesehen werden, der durch äußere Magnetfelder beeinflusst werden kann. Werden also solche rotierenden Kerne in ein statisches magnetisches Feld  $B_0$  gebracht, so richten sich diese nach  $B_0$  aus. Durch die Ausrichtung gelangen die Spins in eine Präzessionsbewegung, bei der sich deren Rotationsachse parallel zur Längsachse des angelegten Magnetfeldes  $B_0$  dreht (Longitudinal- oder Längsmagnetisierung  $M_z$  in Richtung der z-Achse, siehe Abbildung 3.1). Diese Präzessionsbewegung erfolgt in einer bestimmten Frequenz, der Larmorfrequenz, die von der Stärke des externen Magnetfeldes abhängt. Die Magnetisierung der Spins wirkt zudem auch in die Transversal- oder Querrichtungen der x-y-Achse (siehe Abbildung 3.1), die in diesem stabilen Zustand aber minimal ist. Durch Einstrahlen eines Hochfrequenz- (HF-)Impulses werden die Spins aus dem stabilen Zustand der Längsmagnetisierung  $M_z$  dauerhaft zur Präzession angeregt. Somit kippt die Magnetisierung aus der z-Richtung (in einem bestimmten Winkel, der von der Stärke und Dauer des HF-Impulses abhängt) in die antiparallele x-y-Richtung. Es entsteht eine messbare Quermagnetisierung  $M_{xy}$ , bei der die Atomkerne gleichlaufend (in Phase, Phasenkohärenz) in einer spiraligen Bewegung um die Längsachse von  $B_0$  präzedieren. In diesem Zustand ist die Längsmagnetisierung  $M_z$  minimal. Entspricht die Frequenz der Energie des HF-Impulses der Larmorfrequenz, kommt es zur Energieübertragung zwischen den Spins und der HF-Spule und die magnetische Resonanz entsteht.

Zwei voneinander unabhängige und gleichzeitig ablaufende Vorgänge bewirken, dass die Quermagnetisierung  $M_{xy}$  und somit das MR-Signal zerfällt (Relaxation) und der stabile Ausgangszustand der Längsmagnetisierung  $M_z$  vor der Anregung wieder erreicht wird.

- Die longitudinale Spin-Gitter-Relaxation mit der Relaxationszeit  $T_1$  veranlasst die Spins zu einem Wiederaufbau der Längsmagnetisierung  $M_z$ , was mit einem Energietransfer in Form von Wärme an den umgebenden Atomverband verbunden ist. Daher hängt die Längsrelaxationszeit  $T_1$  einerseits von der Fähigkeit des umgebenden Gewebes ab, die frei werdende Energie aufzunehmen, d.h. die Wärme weiterzuleiten, und andererseits ist die Magnetfeldstärke von Einfluss. Während sich Gewebe mit schnellem Wärmetransfer (wie zum Beispiel Fett) in  $T_1$ -gewichteten anatomischen MRT-Bildern hell darstellen, sind Gewebe mit langsamem Wärmetransfer, wie beispielsweise das Gehirnwasser (Liquor) und Läsionen, signalarm und erscheinen deshalb dunkel. Dies erlaubt eine gute Ortsauflösung der Strukturen, zeigt aber einen geringen Gewebekontrast.



- Die transversale Spin-Spin-Relaxation mit der Relaxationszeit  $T_2$  bringt die gleichlaufenden Spins zu einem wechselseitigen Energieaustausch, was zum Zerfall der Phasenkohärenz (Dephasierung) führt. In den gewebespezifischen  $T_2$ -gewichteten anatomischen MRT-Bildern sind Liquor und Läsionen signalreich und somit hell dargestellt. Während die Querrelaxationszeit  $T_2$  durch lokale Magnetfeldinhomogenitäten beeinflusst wird, bewirken zusätzliche zeitlich konstante Inhomogenitäten im äußeren Magnetfeld einen schnelleren Phasenerfall, mit der Relaxationszeit  $T_2^*$ . Diese ist entscheidend für die fMRT.

Um das gemessene Signal den drei Raumebenen (Abbildung 3.1) zuordnen zu können, wird mit abgestuften Magnetfeldern (Gradientenspulen) eine Ortskodierung erzeugt. Mit Hilfe eines Schichtselektionsgradienten ist es möglich, mit einer bestimmten Frequenz einzelne Schichten in der z-Richtung (inferior-superior) selektiv anzuregen, d.h. nur die Spins dieser Schicht auszulenken. Innerhalb einer Schicht erfolgt eine Phasenkodierung in y-Richtung (anterior-posterior) durch einen Phasenkodiergradienten. Ein Einschalten dieses Gradienten bewirkt eine kontrollierte Dephasierung der Spins dergestalt, dass deren Präzession bei Abschalten in jeder Zeile der Schicht eine andere Phasenlage aufweist. Für die Ortskodierung in der x-Richtung (links-rechts) sorgt der Frequenzcodiergradient, der bewirkt, dass die Spins in jeder Spalte der Schicht eine andere Präzessionsgeschwindigkeit haben. Das gemessene Frequenzspektrum der Phasen- und Frequenzkodierung kann mittels Fourier-Transformationen aufgelöst werden. Durch die Zugehörigkeit zu einer Schicht sowie durch Phase und Frequenz ist demnach jedes Volumenelement (Voxel) charakterisiert.

Eine Messung des Signals beziehungsweise seines Echos setzt eine Rephasierung der Spins voraus. Die Art dieser Rephasierung unterscheidet die verschiedenen Messsequenzen. Bei der hier verwendeten Gradientenecho EPI-Sequenz (*echo-planar imaging*, EPI) werden die Spins durch eine invertierte Schaltung des Phasenkodiergradienten zur Rephasierung angeregt, sodass das Signal in der entsprechenden Relaxationszeit  $T_2^*$  des Gewebes zerfällt. Das Intervall zwischen Anregung der Spins durch den HF-Puls und Messung des Gradientenechos wird als Echozeit (TE) bezeichnet. Die Repetitionszeit (TR) ist das Zeitintervall zwischen zwei aufeinander folgenden Anregungen derselben Schicht und bestimmt demnach den Prozess der Relaxation.

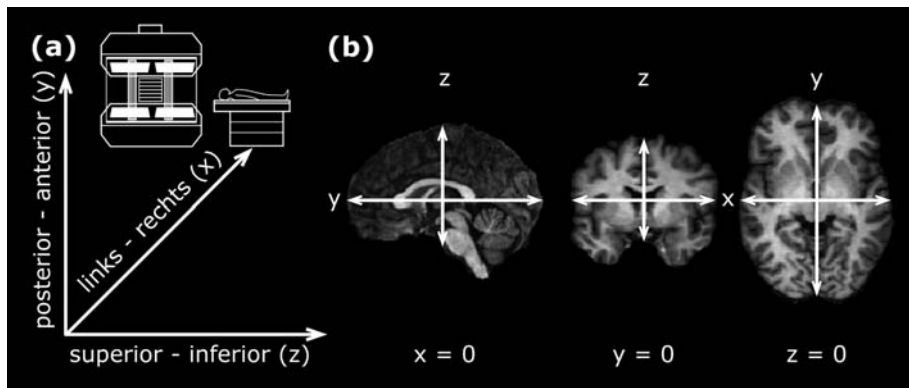


Abbildung 3.1: (a) Lage der dreidimensionalen Koordinatenachsen in der Liegeposition im MR-Tomographen und (b) deren Entsprechung bei zweidimensionaler Betrachtung des Gehirns in der sagitalen (links), koronaren (mittig) und axialen (rechts) Schnittebene. Die Schnittebenen in der jeweils dritten Dimension entsprechen dem Nullpunkt im stereotaktischen Raum nach Talairach und Tournoux (1988).

### 3.1.2 Grundlagen der fMRT

Wie bereits erwähnt misst die fMRT auf der Grundlage des BOLD-Signals, das erstmals von Ogawa, Lee, Kay und Tank (1990) nachgewiesen wurde, Inhomogenitäten im äußeren Magnetfeld  $B_0$ . Oxy- und Desoxyhämoglobin haben als eisenhaltige Moleküle in den roten Blutkörperchen unterschiedliche magnetische Eigenschaften. Während das sauerstoffreiche Oxyhämoglobin diamagnetisch ist, und somit keinen Einfluss auf die Phasenkohärenz der Quermagnetisierung beziehungsweise die Stärke des MR-Signals hat, weist das sauerstoffarme Desoxyhämoglobin eine paramagnetische (also positive) magnetische Eigenschaft auf, und bewirkt daher die entscheidenden Magnetfeldinhomogenitäten. Die schnelle Dephasierung der Spins ist mit einer kurzen Relaxationszeit  $T_2^*$  und infolgedessen mit einer geringen MR-Signalintensität verbunden.

Neurale Aktivität in einem Gehirnareal ist mit einem vermehrten Sauerstoffverbrauch verbunden, der aber durch einen erhöhten Einstrom von oxygeniertem Blut überkompensiert wird (Heeger & Ress, 2002; Sheth et al., 2004). Da somit vergleichsweise zum nicht-aktivierten Zustand weniger desoxygeniertes Hämoglobin vorhanden ist, kommt es zum Anstieg des MR-Signals in der aktivierten Gehirnregion. Außerdem ist das BOLD-Signal vom zerebralen Blutfluss und Blutvolumen abhängig.

Ein charakteristisches BOLD-Signal auf einen kurzzeitigen Reiz steigt ca. zwei Sekunden nach dessen Darbietung d.h. dem Beginn der neuronalen Aktivität

an, erreicht das Maximum nach ca. vier bis sechs Sekunden und zeigt nach ca. acht bis 11 Sekunden einen Abfall unter das Ausgangsniveau (*undershoot*). Nach 10-40 Sekunden kehrt das BOLD-Signal zum Ausgangsniveau zurück (zum Beispiel Bandettini & Ungerleider, 2001). Neben diesen Parametern der BOLD-Antwort kann auch ein kurzfristiger Undershoot (*initial dip*) vor Beginn des Anstiegs auftreten (Sheth et al., 2004).

Die neuronalen Mechanismen dieser funktionellen neurovaskulären Kopplung sind gegenwärtig noch nicht endgültig verstanden. Logothetis, Pauls, Augath, Trinath und Oeltermann (2001) sowie Logothetis und Pfeuffer (2004) konnten durch eine kombinierte Messung von fMRT und intrakortikalen Mikroelektroden-Ableitungen am Affen zeigen, dass das BOLD-Signal mit lokalen Feldpotentialen korreliert ist. Daraus schlussfolgerten sie, dass das BOLD-Signal eines Gehirnareals eher die neuronale Aktivität des Reiz-Eingangs und dessen lokale Verarbeitung widerspiegelt als die Feuerrate der Neuronen (das Ergebnis).

### 3.1.3 Erhebung der fMRT-Daten

Unmittelbar vor dem fMRT-Experiment wurden die Versuchsteilnehmer außerhalb des Tomographen schriftlich und mündlich instruiert. Anschließend wurde die Aufgabe einige Minuten trainiert.

Das fMRT-Experiment wurde mit einem 3 Tesla MR-Tomographen (BRUCER Medspec 30/100; Ettlingen, Deutschland) durchgeführt. Die visuellen Reize wurden über zwei kleine, direkt vor den Augen der Versuchsteilnehmer platzierte TFT-Monitore dargeboten, die in eine Brille eingearbeitet waren (VisuaStim XGA; Magnetic Resonance Technologies, Inc.; Northridge, CA, USA) und einen Abstand zu einem Computerbildschirm von ungefähr 100 cm simulieren. Zusätzlich trugen die Versuchsteilnehmer einen Gehörschutz, um die Geräusche des Tomographen zu dämpfen. Die Versuchsteilnehmer lagen im Tomographen und der Zeige- und Mittelfinger der rechten Hand war auf den Antworttasten positioniert. Der Kopf der Versuchsteilnehmer wurde mit Schaumstoffkissen und der rechte Arm mit der Tastbox in der Hand mit Vakuumkissen stabilisiert, um Bewegungen zu vermindern.

Es wurden zweiundzwanzig Schichten mit einer Dicke von vier Millimetern und einem Abstand von einem Millimeter zwischen den Schichten in axialer Schichtführung parallel zur bikommissuralen Ebene (AC-PC) gemessen. Die AC-PC Ebene verläuft durch die anteriore (AC) und posteriore (PC) Kommissur. Die Schichten wurden über die gesamte prämotorische Region einschließlich der

supplementär-motorischen Area positioniert. Als Messsequenz der  $T_2^*$ -gewichteten funktionellen Daten wurde eine Gradientenecho EPI-Sequenz<sup>3</sup> mit einer TR von zwei Sekunden, einer TE von 30 Millisekunden und einem Kippwinkel (*flip angle*) von  $90^\circ$  benutzt. Eine Schicht bestand aus  $64 \times 64$  Bildpunkten (*pixel*). Bei einer Schichtkantenlänge von 192 Millimetern entspricht dies einer Pixelgröße von  $3 \times 3$  Millimeter.

Unmittelbar vor dem funktionellen Experiment wurden unter Verwendung einer MDEFT (*modified driven equilibrium Fourier transformation*)- und EPI- $T_1$ -gewichteten-Sequenz ( $256 \times 256$  Pixel Matrix, TR = 1,3 Sekunden, TE = 10 Millisekunden) zwei-dimensionale (2D) anatomische Schichtbilder erhoben. Mittels dieser anatomischen Bilder konnten die funktionellen Daten mit dem dreidimensionalen (3D) hochaufgelösten anatomischen Datensatz registriert werden, der für jeden Versuchsteilnehmer an einem anderen Termin aufgezeichnet wurde. Der das Gehirn vollständig umfassende 3D-Datensatz wurde mit einer  $T_1$ -gewichteten MDEFT-Sequenz (160 Schichten, Schichtdicke = ein Millimeter) gemessen und in den stereotaktischen Raum nach Talairach und Tournoux (1988) transformiert (standardisierte Gehirngröße: x = 135 Millimeter, y = 175 Millimeter, z = 120 Millimeter).

### 3.1.4 Auswertung der fMRT-Daten

Alle Verarbeitungsschritte zur Auswertung der fMRT-Daten wurden mit der Software LIPSIA (Lohmann et al., 2001) durchgeführt. Dieses Software-Paket enthält Programme für die Vorverarbeitung, die Registrierung, die statistische Auswertung und die Visualisierung von fMRT-Daten.

#### Vorverarbeitung

Die Vorverarbeitung der funktionellen Daten dient zur Korrektur von Messartefakten und umfasste eine Bewegungs- und Baselinekorrektur sowie eine Zeitversatzkorrektur, um die verschiedenen Aufnahmezeitpunkte der einzelnen Schichten auszugleichen. Die Bewegungskorrektur wurde auf einer linearen Korrelation basierend durchgeführt. Langsame Schwankungen des Signals im niederfrequenten Bereich (*baseline drifts*) wurden mit einem Hochpass-Filter korrigiert (siehe Abschnitt 4.2.4). Für die Zeitversatzkorrektur wurde eine

---

<sup>3</sup> Die Echo-Planar-Tomographie gehört zu den Single-Shot-Messtechniken, bei denen durch Inkrementierung des Phasenkodiergradienten nach einem einzigen HF-Puls nicht nur ein Gradientenecho, sondern eine große Anzahl von Gradientenechos (*echo train*) aufgenommen wird.

---

sinc-Interpolation basierend auf dem Nyquist-Shannon Lehrsatz (Press, Teukolsky, Vetterling und Flannery, 1992) angewendet.

### **Registrierung**

Die individuellen hochaufgelösten (und bereits in den stereotaktischen Raum transformierten) anatomischen 3D-Datensätze dienten dazu, die unmittelbar vor der funktionellen Messung aufgenommenen anatomischen 2D-Schichtbilder zu registrieren. Eine rigide lineare Registrierung mit sechs Freiheitsgraden wurde durchgeführt, sodass drei translationale und drei rotationale Parameter die erhobenen Datensätze verschieben und drehen konnten. Die translationalen und rotationalen Parameter der Transformationsmatrix wurden anschließend durch lineare Skalierung auf eine standardisierte Größe transformiert (Normalisierung). Mit einer trilinearen Interpolation wurden die normalisierten Transformationsmatrizen auf die funktionellen Daten angewendet, sodass die funktionellen Schichten auf das standardisierte stereotaktische Koordinaten-System ausgerichtet waren. Die Abstände zwischen den Schichten wurden interpoliert, um Daten mit einer räumlichen Auflösung von  $3 \times 3 \times 3$  Millimeter ( $27 \text{ Millimeter}^3$ ) pro Voxel zu erhalten.

### **Statistische Auswertung**

Die statistische Auswertung der funktionellen Daten basierte auf dem Allgemeinen Linearen Modell (ALM) für seriell autokorrelierte Daten (*random effects model*, siehe Friston, 1994; Friston, Holmes, Poline et al., 1995; Friston, Holmes, Worsley et al., 1995; Worsley & Friston, 1995). Die Design-Matrix wurde mit einer Rechteck-Funktion, die mit der synthetischen hämodynamischen Antwort-Funktion gefaltet wurde, erstellt. Die synthetische hämodynamische Antwort-Funktion besteht aus der Summe mehrerer Gamma-Funktionen und erreicht ihr Maximum nach sechs Sekunden (Friston et al., 1998). Um der zeitlichen Autokorrelation Rechnung zu tragen, wurde die Modell-Gleichung, bestehend aus den gemessenen Daten, der Design-Matrix und dem Fehlervektor, mit einem Gauss-Filter mit einer Breite von vier Sekunden FWHM (*full width at half maximum*) gefaltet (Worsley & Friston, 1995). Im weiteren Vorgehen wurden für jeden Versuchsteilnehmer die Rohwert-Unterschiede (Beta-Werte) zwischen den verschiedenen Bedingungen mit Hilfe des ALM für jedes Voxel geschätzt und individuelle Kontraste durch *t*-Tests berechnet. In der zweiten Stufe der Auswertung gingen die individuellen Kontraste in eine random effects Analyse der Gruppe ein. Es wurden voxelweise *t*-Tests bei einer Stichprobe berechnet, um zu prüfen, ob sich

die Bedingungsunterschiede signifikant von Null unterschieden. Die errechneten  $T$ -Werte wurden in  $Z$ -Werte transformiert und die Verteilung der statistischen Signifikanzen auf einer  $Z$ -Map dargestellt, die anzeigt, welches Voxel mit einer bestimmten Irrtumswahrscheinlichkeit  $\alpha$  (siehe Abschnitt 4.2.4) einen Effekt zeigt.

### Visualisierung

Zur Visualisierung wurden die  $Z$ -Werte farbkodiert und auf einem anatomischen Datensatz dargestellt, dessen Gestalt der Sulci und Gyri dem standardisierten Gehirn von Talairach und Tournoux (1988) ähnelte.

## 3.2 Patientenstudien

Die Untersuchung von Patienten mit einer erworbenen Schädigung des Gehirns spielt eine initiale Rolle in der Neuropsychologie und war für das Verständnis diverser Funktionen und deren Lokalisation im Gehirn ausschlaggebend. Über den phänomenologischen Ansatz hinaus, das Verhaltensdefizit eines Patienten mit der Anatomie einer Gehirnverletzung in Verbindung zu setzen<sup>4</sup>, gewannen die bildgebenden Verfahren (wie beispielsweise die fMRT) zunehmend an Bedeutung. Da durch den technologischen Fortschritt die Möglichkeit gegeben ist, die Gehirnaktivität indirekt über Stoffwechselveränderungen zu messen und hinreichend genau zu lokalisieren, scheinen einerseits die Grenzen der traditionellen Methode, die in Anlehnung an Rorden und Karnath (2004) im nächsten Abschnitt 3.2.1 dargelegt werden, überwunden. Andererseits kann gerade die ältere läsionsbasierte Methode jene Schwächen ausgleichen, die die neuen Techniken bereithalten, wie im übernächsten Abschnitt 3.2.2 zusammengefasst wird. In einer Kombination der Bildgebungsmethode mit Patientenstudien erweisen sich die Stärken und Schwächen beider Methoden als komplementär. Dies birgt Potentiale für neue Einsichten in die anatomischen Grundlagen der menschlichen Gehirnfunktionen.

Den Gedanken von Rorden und Karnath folgend, haben Fellows et al. (2005) einen Überblicksartikel zum Einfluss beider Methoden, der funktionellen Bildgebung und Patientenstudien, in der kognitiven Neurowissenschaft verfasst, der von Chatterjee (2005) mit dem Titel „A Madness to the Methods in Cognitive

---

<sup>4</sup> Die anatomische Beschreibung der Gehirnverletzung war früher nur durch eine post-mortem Untersuchung des Gehirns möglich. Die heutigen bildgebenden Verfahren erlauben dies in vivo.

Neuroscience?“ kommentiert wurde. Nach Ansicht von Fellows et al. ist die Natur der Beweise, die von den beiden Methoden gewonnen werden können, grundsätzlich verschieden und somit ergänzen sich ihre Stärken und Schwächen. Jedoch ist die in den letzten beiden Jahrzehnten erwachsene Methode der funktionellen Bildgebung den Verhaltensstudien mit Patienten nach einer Gehirnläsion in der Anwendung weit überlegen. Die Autoren ermittelten durch bibliometrische Methoden, dass funktionelle Bildgebungsstudien dreimal so häufig zitiert wurden wie Patientenstudien, meist weil erstere in einflussreicheren Fachzeitschriften veröffentlicht werden. Tendenziell wurden in den Artikeln, unabhängig davon, welche Methode angewandt wurde, eher Studien zitiert, die die gleiche Methode verwendeten. Demnach konnte ein von den Autoren angenommener Effekt nicht gezeigt werden, dass entsprechend der sich ergänzenden Natur der Beweise in den Artikeln auch die Literatur der jeweils anderen Methode umfassend zitiert sein müsste. Es ließ sich aber zeigen, dass Patientenstudien erheblich mehr Artikel aus der Bildgebung zitierten als umgekehrt.

### **3.2.1 Grenzen der Untersuchung von Patienten mit einer Schädigung des Gehirns**

Im Grunde beruhen Patientenstudien (und nicht nur diese) auf der sogenannten „Modularitätsannahme“ (oder auch „Lokalisationsannahme“), nach der verschiedene kognitive Funktionen von einzelnen anatomischen Modulen getragen werden und sich starr auf diese einzelnen Areale beschränken (Fodor, 1983; Medler, Dawson und Kingstone, 2005). Nach einer Läsion innerhalb eines anatomischen Moduls würden demnach die Effekte von „lokaler“ Natur sein und die intakten Gehirnareale mit den durch sie realisierten Funktionen so weiter arbeiten wie vor der Schädigung. Diese Annahme kann aus heutiger Sicht nicht aufrechterhalten werden, da sich die Funktionen im Gehirn netzwerkartig verteilen und nicht modular sind im Sinne einer Einkapselung (Farah, 1994). Darüber hinaus kann eine funktionelle Plastizität im Gehirn angenommen werden, die nach einer Läsion zum Tragen kommt (wie beispielsweise nach einem fokalen Schlaganfalls innerhalb des motorischen Kortex, siehe Ward, 2004, 2005).

Ferner gibt es das Problem, dass eine Gehirnverletzung (wie zum Beispiel ein Schädelhirntrauma oder ein Gehirntumor) nicht gleichsam eine Funktion beeinträchtigen muss. Auch ist die Lokalisation und das Ausmaß eines Hirninfarkts oder einer Hirnblutung typischerweise durch die Lage und Architektur der Blutversorgung im Gehirn bestimmt. So versorgt etwa die mittlere zerebrale Gehirnarterie (*Arteria cerebri media*) den frontalen, temporalen, parietalen und auch

okzipitalen Kortex (Zilles, 2001). Eine Unterbrechung des Blutflusses dieser Arterie führt zu einer Vielzahl an Defiziten, da die Läsion mehrere funktionelle Bereiche umfasst (Heinsius, Bogousslavsky und Van Melle, 1998). Auf der anderen Seite können kleine Läsionen, die einen funktionellen Bereich nur teilweise schädigen, auch mit keinerlei Verhaltensproblemen einhergehen.

Darüber hinaus sind manche Regionen durch ihre Lage in der Blutversorgung für eine Läsion anfälliger als andere und so sind die Läsionen statistisch nicht zufällig verteilt (Caviness et al., 2002).

Zumeist betrifft eine Schädigung des Gehirns aber mehrere funktionelle Bereiche, sodass die Schwierigkeit bei der Untersuchung der Verhaltensleistung eines einzelnen Patienten darin besteht, präzise die Region zu identifizieren, die für eine bestimmte Funktion *notwendig* gebraucht wird. Im Grunde genommen wird bei der Untersuchung von Patienten mit einem gemeinsamen Läsionsschwerpunkt davon ausgegangen, dass funktionelle Bereiche in allen Individuen etwa gleich lokalisiert sind. Das Mittel der Wahl ist daher die Untersuchung einer Patientengruppe, deren gemeinsamer Läsionsschwerpunkt sich in einem bestimmten Verhaltensdefizit auswirkt (Rorden & Karnath, 2004). Eine Studie mit Patienten, deren Läsionen als vergleichbar eingestuft werden können, bietet allerdings auch Herausforderungen, da sich die individuellen Gehirne in Form, Größe und Struktur zum Teil erheblich unterscheiden (Uylings, Rajkowska, Sanz-Arigitia, Amunts und Zilles, 2005). Mit der Technik der „Schablonenüberlagerung“ (erstmalig Frey, Woods, Knight, Scabini und Clayworth, 1987) lässt sich der Läsionsschwerpunkt einer Gruppe bestimmen. Früher wurden die individuellen Läsionen unter Verwendung anatomischer Landmarken manuell vom Computertomographie (CT)- oder MRT-Bild auf ein Referenzschema übertragen, und diese Schablonen anschließend überlagert (H. Damasio & A. R. Damasio, 1989). Nunmehr wird es in neuropsychologischen Studien zunehmend die Regel, eine vereinheitlichte Technik der Läsionsdarstellung zu verwenden, die die MRT-Bilder in den standardisierten stereotaktischen Raum normalisiert. Die Bilddarstellung in diesem Format ist insofern vorteilhaft, dass diese mit den standardisierten anatomischen Atlanten, wie sie in der funktionellen Bildgebung verwendet werden, übereinstimmen. Zudem können die Lage und das Ausmaß der Läsion direkt zwischen den Patienten verglichen werden (Rorden & Brett, 2000).

Abgesehen von den interindividuellen anatomischen Unterschieden muss aber auch die bereits erwähnte funktionelle Plastizität der Gehirnareale bei der Interpretation neuropsychologischer Daten berücksichtigt werden. Unmittelbar nach einer Gehirnverletzung beginnt die Kompensation der ausgefallenen Funktion(en)



in der betroffenen Region, indem sich auch nicht direkt betroffene Gehirnareale in ihrer Funktionalität ändern können. Während die Neustrukturierung für die Genesung des Patienten sehr bedeutsam ist, kompliziert sie zugleich auch Schlussfolgerungen auf die gesunde Funktion der Region (Rorden & Karnath, 2004). Auch bei der Beurteilung von anatomischen CT- oder MRT-Bildern muss die Plastizitätseigenschaft des Gehirns beachtet werden. In den strukturellen Bildern einer akuten Gehirnverletzung können nicht alle betroffenen Regionen akkurat identifiziert werden, die durch eine gestörte Durchblutung mit beeinträchtigt sind. In den Bildern eines chronischen Status wiederum stellt sich ein bereits plastisch verändertes Gehirn dar. Dieses Dilemma kommt wiederum auch bei der Wahl des Zeitpunkts der Testung zum Tragen (Rorden & Karnath, 2004).

Nach einer Läsion können betroffene Regionen funktionell eingeschränkt, aber im Wesentlichen intakt sein. Umgekehrt können strukturell intakte Regionen funktionell beeinträchtigt sein. Ursache kann hierbei eine gestörte Verbindung zu anderen Gehirnregionen oder eine dortige Verletzung sein, die für frühere oder spätere Stufen der Informationsverarbeitung notwendig sind. Letztendlich bleiben dieser Methode solche Informationen über den zeitlichen Ablauf der Verarbeitung gänzlich unerschlossen (Rorden & Karnath, 2004).

### **3.2.2 Das Potential der Kombination von funktioneller Bildgebung und Patientenstudien**

Vor dem Hintergrund der Grenzen der Läsionsmethode birgt die funktionelle Bildgebung keine direkt vergleichbaren Interpretationsprobleme. Darüber hinaus bietet die fMRT eine zeitliche Auflösung im Sekundenbereich und erlaubt somit Aufschluss über den Ablauf der Informationsverarbeitung in einem funktionellen Netzwerk, das in dieser Methode zudem komplett darstellbar ist. Diese Informationen können wiederum bei der Interpretation von Patientenstudien nützlich sein. Doch abgesehen von diesen Vorteilen kann sich die Interpretation von Aktivierungsstudien schwierig gestalten und hat auch klare Grenzen.

Ein Problem bildgebender Studien sind sogenannte Null-Ergebnisse. So kann sich in Gehirnregionen, die konstant aktiv sind, unter Umständen keine aufgabenkorrelierte Aktivitätsänderung zeigen, obwohl diese Regionen eine bedeutende Rolle für die Informationsverarbeitung bei der Aufgabe spielen. Folglich kann nicht geschlussfolgert werden, dass diese Regionen nicht bei der Verarbeitung dieser Aufgabe beteiligt sind: „Die Abwesenheit von Beweisen ist kein Beweis für Abwesenheit“ (Rorden & Karnath, 2004).

Wenn darüber hinaus eine bestimmte Aufgabe mit einer Aktivierung in einer bestimmten Gehirnregion korreliert, kann noch keine Aussage darüber abgeleitet werden, dass diese Region kausal notwendig ist, um diese Aufgabe zu bewältigen. Beispielsweise erzeugte in einer Reihe von fMRT-Studien die Anwendung nicht-motorischer Aufgaben, insbesondere solcher, die die Verarbeitung von Reihenfolgen (Sequenzen) erfordern, Aktivierungen innerhalb eines parietal-prämotorischen Netzwerkes (zum Beispiel Schubotz & von Cramon, 2001). Da die verwendete serielle Prädiktionsaufgabe<sup>5</sup> (*serial prediction task*, siehe Schubotz, 1999) eine rein perzeptuelle Verarbeitung der Reize erfordert, liegt die Argumentation nahe, dass die Beobachtung von Sequenzen allein vom Parietalkortex, der bei der perzeptuellen Verarbeitung sensorischer und motorischer Informationen beteiligt ist (siehe Überblicksarbeiten zum Beispiel Culham & Valyear, 2006; Grefkes & Fink, 2005;), übernommen wird. Demzufolge könnte die Aktivierung innerhalb des prämotorischen Kortex als aufgabenirrelevante Ko-Aktivierung interpretiert werden. In einer Verhaltensstudie zeigten aber sowohl die Patienten mit einer parietalen Läsion als auch jene mit einer prämotorischen Läsion, nicht jedoch Patienten mit einer präfrontalen Läsion, eine spezifische Beeinträchtigung der Verhaltensleistung in der seriellen Prädiktionsaufgabe (Abbildung 3.2, Schubotz, Sakreida, Tittgemeyer und von Cramon, 2004). Folglich kann der Schluss gezogen werden, dass der prämotorische Kortex als eine notwendige Netzwerkkomponente für die fehlerfreie Verarbeitung einer nicht-motorischen Sequenzaufgabe anzusehen ist. Dieses Beispiel veranschaulicht, wie eine Methodenkombination zum Erkenntnisgewinn über die Funktion einer Gehirnregion beitragen kann. Mit der funktionellen Bildgebung waren die Gehirnregionen lokalisiert worden, die eine bestimmte Funktion im Gehirn vermitteln. Durch die Untersuchung von Patienten, die durch ihre Verhaltensleistung zeigten, dass zwei dieser Regionen für die besagte Aufgabe notwendig ist, konnten diese Befunde auf ihre Bedeutsamkeit hin interpretiert werden.

Beispielhaft wurde auch kürzlich berichtet, wie die Befunde einer früheren funktionellen Bildgebungsstudie bei Gesunden (Saygin, Wilson, Hagler, Bates und Sereno, 2004) mit der in einer Patientenstudie aufgezeigten Verbindung zwischen der Läsion der Patienten und deren Verhaltensdefizit (*lesion-symptom-mapping*) übereinstimmen (Saygin, 2007), insofern die superior temporalen und prämotorischen Areale erkannt werden konnten, die bei der Wahrnehmung von

---

<sup>5</sup> Die serielle Prädiktionsaufgabe wurde als Gegenstück zur klassischen seriellen Reaktionsaufgabe (*serial reaction task*, Nissen und Bullemer, 1987) eingeführt, um die perzeptuelle Verarbeitung sequentieller Informationen ohne motorische Planung zu untersuchen.

biologischer Bewegung beteiligt und für diese notwendig sind. Ein solcher Methodenvergleich wurde ebenso von Dick et al. (2007) für die Funktion der auditiven Verarbeitung dargestellt.

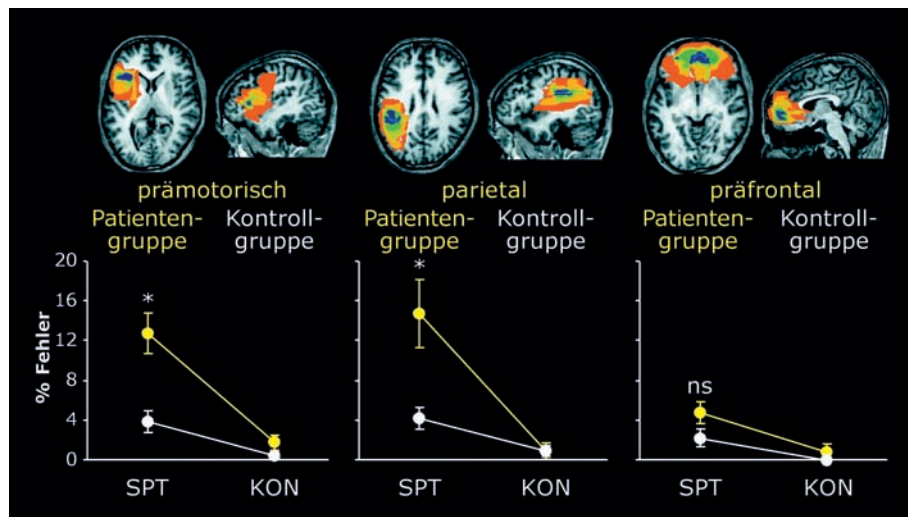


Abbildung 3.2: Beispiel einer Patientenstudie, die bedeutend zur Interpretation von fMRT-Daten beiträgt (angepasst aus Schubotz, Sakreida, Tittgemeyer und von Cramon, 2004). Oben: Läsion-süberlagerungen der prämotorischen, parietalen und präfrontalen Patienten, dargestellt in einer repräsentativen axialen und sagittalen Schnittebene von  $T_1$ -gewichteten anatomischen MRT-Bildern. Rot = minimale Überlappung; Blau = maximale Überlappung. Unten: Ergebnisse der Verhaltensdaten (erhoben durch die prozentuale Rate der Beobachtungsfehler je Aufgabe) in den Patientengruppen (gelb) und den Gruppen neurologisch gesunder Kontrollprobanden (weiß). Eine signifikante Interaktion zwischen den Faktoren AUFGABE und GRUPPE ( $p < 0,05$ ; durch Sternchen markiert) zeigte sich sowohl im Vergleich der prämotorischen als auch der parietalen Patienten mit ihren Kontrollprobanden, aber nicht bei den präfrontalen Patienten verglichen mit ihren Kontrollprobanden (ns = nicht signifikant). Demnach waren nicht nur Patienten mit einer parietalen Läsion, sondern auch Patienten mit einer prämotorischen Läsion spezifisch in der seriellen Prädiktionsaufgabe (serial prediction task, SPT), d.h. in der perzeptuellen Verarbeitung von Sequenzen, beeinträchtigt. Im Vergleich war deren Verhaltensleistung in der Kontrollaufgabe (KON) ungestört.

Auch Price und Friston (2002) schlagen die Integration beider Methoden in einem schrittweisen Ansatz vor, dem sie das Konzept der Degenerativität (*degeneracy*) zu Grunde legen. Der Begriff Degenerativität wurde von Edelman (1978, siehe auch Edelman & Gally, 2001) in die Neurobiologie eingeführt und lässt sich auf vielen Ebenen biologischer Systeme finden. Degenerativität wird als die Fähigkeit von unterschiedlichen Elementen desselben Systems beschrieben, die gleiche Funktion auszuführen oder dasselbe Ergebnis zu erzeugen, obwohl sie

sich strukturell unterscheiden. Die Autoren ordnen die neuronalen Systeme der funktionellen Trennung, Integration und Degenerativität hierarchisch (Abbildung 3.3). Im einfachsten neuronalen System der funktionellen Trennung beschränkt sich eine Funktion oder ein Prozess nur auf ein Gehirnareal. Bei der funktionellen Integration wird eine Funktion oder ein Prozess von einem Netzwerk von Gehirnarealen interaktiv getragen. Die höchste Stufe stellt schließlich die funktionelle Degenerativität dar, nach der verschiedene Netzwerke eine Funktion oder einen Prozess unterstützen können. Dabei besetzen nur die für die Funktion oder den Prozess wirklich notwendigen Gehirnareale die Überlappung aller tragenden Netzwerke.

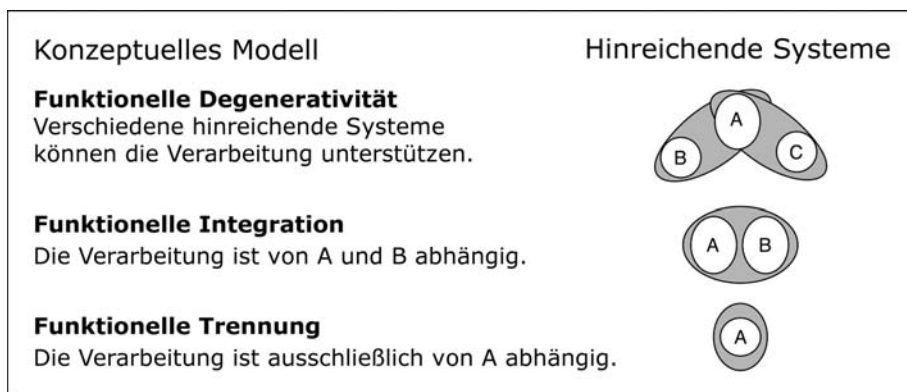


Abbildung 3.3: Konzepte der funktionellen Trennung, Integration und Degenerativität, angepasst aus Price und Friston (2002).

Nach einer Gehirnschädigung können solche alternativen Netzwerke demnach die geschädigten Funktionen (teilweise) übernehmen<sup>6</sup> und nur eine Schädigung in den Überlappungsarealen würde zu einem kompletten Funktionsverlust führen. Wenn, wie bereits im Abschnitt 2.2.1 beschrieben wurde, eine Gehirnschädigung nicht zwingend mit einem Verhaltensdefizit einhergeht, ist die Schädigung nach dem Konzept der funktionellen Degenerativität zwar in einem „funktionsunterstützenden“ Areal des degenerativen Systems lokalisiert aber nicht in einem für die Funktion unersetzlichen Areal. Schließlich ist es nicht möglich, allein mit der Läsionsmethode degenerative Systeme zu identifizieren, wenn diese sich gegenseitig ersetzen können – es sei denn, der Patient zeigt ein Verhaltensdefizit, das auf eine Schädigung in der notwendigen Überlappungsregion zurückzuführen ist

<sup>6</sup> Die Autoren bezeichnen diesen Funktionsausgleich zwischen alternativen Systemen nach einer Gehirnschädigung als „graceful degradation“.

oder aber es sind alle möglichen Systeme betroffen. Auch die funktionelle Bildgebung kommt hier als alleinige Methode nicht zum Ziel, da sie, wie bereits erwähnt, nur korrelative Aussagen über die beteiligten Gehirnareale erlaubt. Darüber hinaus spiegeln die gruppengemittelten Aktivierungsbilder nicht wider, ob interindividuell verschiedene degenerative Systeme beansprucht werden und somit das Aktivierungsmuster faktisch zwischen den Individuen variiert (Gruppenmittelungen maskieren sogenannte „idiosynkratische“ Aktivierungen, siehe Friston, Holmes, Price, Büchel und Worsley, 1999 sowie Price & Friston, 2002).

Zum vollständigen Verständnis der Degenerativität in neuronalen Systemen kann nach Price und Friston nur eine schrittweise Integration der Befunde beider Methoden führen. Mit der funktionellen Bildgebung können die Systeme identifiziert werden, die für eine Funktion oder einen Prozess hinreichend sind, während die neuropsychologische Untersuchung von Patienten mit einer Schädigung in einer oder mehreren dieser Areale Aufschluss über deren Notwendigkeit geben kann und schließlich über die Ordnung der Degenerativität des betreffenden funktionellen Systems. Umgekehrt erschwert aber das Vorhandensein von funktioneller Degenerativität die Interpretation von Patienten- und fMRT-Daten, wenn sie für sich allein betrachtet werden.

Dieser Ansatz der Methodenkombination stellt theoretisch sicherlich das Ideal einer neurowissenschaftlichen Untersuchung dar, für eine praktische Umsetzung sind aber bezüglich des Aufwandes und der Möglichkeiten die Grenzen zu hoch gesetzt. Eine umfassende Untersuchung würde neben den funktionellbildgebenden Daten des gesunden funktionellen Systems (bzw. der unterstützenden Netzwerke)  $x$  Patientengruppen mit jeweils einer, zwei, drei, ...,  $x$  Läsionen, d.h. alle Kombinationen der „funktionsunterstützenden“ Areale dieser Netzwerke benötigen. Abgesehen vom Untersuchungsaufwand ist es unmöglich, eine solche Vielzahl an Patienten mit solch klar definierten umgrenzten Läsionen zu testen. Daher wurde dieser Ansatz nicht für diese Arbeit gewählt, verdient aber aus genanntem Grund diese ausführliche Beschreibung.



## **II Experimenteller Teil**





# 4 Die prämotorische Somatotopie bei Gesunden: eine fMRT-Untersuchung

Dieses Kapitel beschreibt die Anwendung einer Bewegungsbeobachtungsaufgabe sowie der fMRT bei neurologisch gesunden Versuchsteilnehmern zur Untersuchung einer möglichen somatotopen Ordnung im menschlichen prämotorischen Kortex. Der Begriff „Somatotopie“ leitet sich aus den griechischen Wörtern *soma* (der Körper) und *topos* (der Ort) ab und bezeichnet, wie der *Körper* an *Orten* im Gehirn repräsentiert ist.

## 4.1 Einleitung

Seit der initialen Entdeckung von Penfield's Homunculus am Menschen (Penfield & Boldrey, 1937; Penfield & Rasmussen, 1950) und Woolsey's Simiusculus (Woolsey, 1958), dessen Entsprechung im Affen, ist die Somatotopie des MI ein populärer Gegenstand der Forschung geworden. Die somatotope Ordnung der einzelnen Körperteile im MI ist in Abbildung 4.1a dargestellt. Mit elektrischer Oberflächen-Stimulation am offenen Gehirn von zumeist epileptischen Patienten gelang es Penfield und seinen Mitarbeitern, eine motorische und sensorische Körperkarte zu zeichnen, in der die einzelnen Körperteile unterschiedlich „groß“ repräsentiert sind. Diese Proportionen der Körperteile sind comichhaft am bekannten Homunkulus-Modell (Abbildung 4.1b) veranschaulicht.

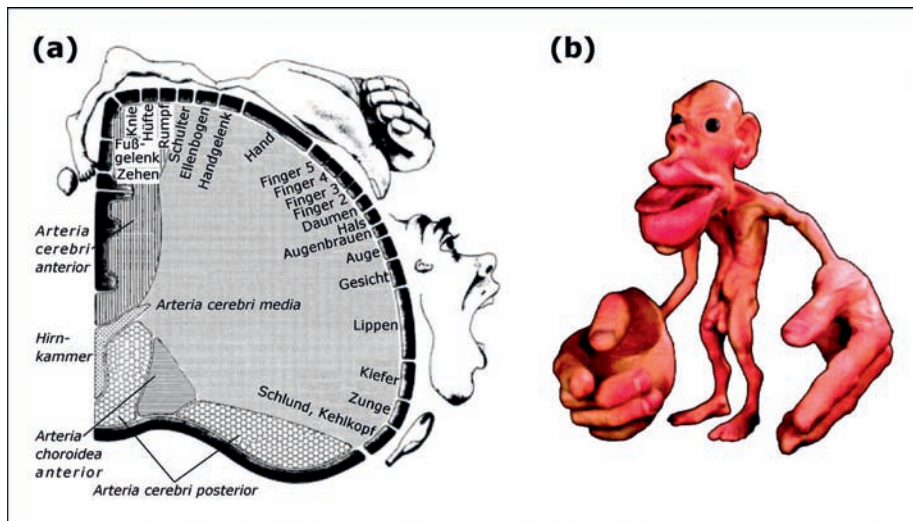


Abbildung 4.1: Somatotopie im primär-motorischen Kortex, angepasst nach Penfield (Penfield und Boldrey, 1937; Penfield und Rasmussen, 1950). (a) Somatotopie Ordnung der einzelnen Körperteile entlang des Sulcus centralis. Dargestellt sind zudem die Versorgungsgebiete der zerebralen Hirnarterien. (b) Populäre Darstellung der Repräsentationen in ihrer unterschiedlichen Proportionalität am Homunkulus-Modell.

Ein jüngeres Forschungsfeld ist die somatotopie Organisation in den nicht-primären motorischen Kortizes, speziell der lateralen und medialen prämotorischen Areale. Während im MI gegliederte Repräsentationen des Körpers im einfachen Sinne vorliegen (siehe beispielsweise Lotze et al., 2000), finden sich im prämotorischen Kortex durch ausgeprägte Überlappungen charakterisierte Repräsentationen von Bewegung der unterschiedlichen Körperteile. Diese Annahme stützt sich in erster Linie auf Stimulationsstudien am Affen, die zwar auf eine ungefähr parallel zum MI verlaufende somatotopie Ordnung im prämotorischen Kortex deuten, aber den Unterschied einer größeren Vielzahl an Repräsentationen und Überlappungen aufweisen. (Gentilucci et al., 1988; Godschalk et al., 1995; Preuss & Goldman-Rakic, 1989). Zudem lässt eine metaanalytische Auswertung von Befunden aus Bildgebungsstudien am Menschen<sup>7</sup> (Abbildung 4.2, Schubotz & von Cramon, 2003) ebenso auf eine grob gegliederte somatotopie Ordnung im lateralen prämotorischen Kortex schließen.

<sup>7</sup> Die Metaanalyse umfasste bildgebende Studien, bei denen entweder „motorische“ Aufgaben, die die Ausführung, Vorstellung oder Beobachtung von Handlung oder biologischer Bewegung verlangten, oder „kognitive“ Aufgaben, die die Vorstellung oder Beobachtung von nicht-biologischer Bewegung oder sequentieller Reize (SPT) erforderten, angewendet wurden.

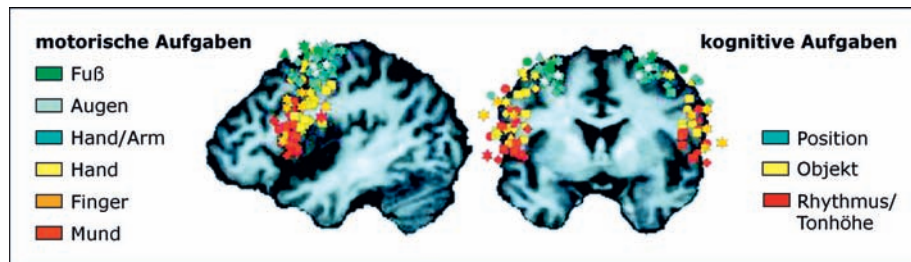


Abbildung 4.2: Somatotopie Ordnung der Aktivierungen im lateralen prämotorischen Kortex, gewonnen aus einer metaanalytischen Auswertung von Bildgebungsstudien am Menschen (angepasst aus Schubotz und von Cramon, 2003). Dieser Überblick zeigt die prämotorischen Aktivierungen für distale Bewegung im ventrolateralen Anteil getrennt von den mehr dorsal gelegenen Aktivierungen für proximale Bewegung. Die Aktivierungen für Handbewegung streuten eher über den mittleren Anteil des prämotorischen Kortex.

Insofern die Qualität funktioneller Bildgebungsdaten durch die Ausführung von Bewegung beeinträchtigt wird, war es eine wichtige Erkenntnis, dass der prämotorische Kortex auch durch die alleinige Vorstellung oder Beobachtung von Bewegung aktiviert werden kann (Jeannerod & Frak, 1999). Zudem wurden oft (wenn auch widersprüchlich über die Studien) neben prämotorischen auch primär motorische Aktivierungen berichtet, wenn die Versuchsteilnehmer sich vorzustellen hatten, wie sie selbst ein Körperteil bewegen (zum Beispiel Leonardo et al., 1995; Lotze et al., 1999; Porro et al., 1996; Roth et al., 1996; Sabbah et al., 1995). Daher scheint die Aufgabe der Beobachtung von Bewegung für die Untersuchung einer möglichen prämotorischen somatotopen Ordnung ohne die Beteiligung von primär motorischen Aktivierungen geeigneter zu sein.

Bisher sind die möglichen Repräsentationen der Körperteilbewegung im prämotorischen Kortex kaum mit einer Beobachtungsaufgabe untersucht worden. Zwei fMRT-Studien haben sich auf die passive Beobachtung von Bewegung konzentriert, die mit dem Mund, der Hand oder dem Fuß ausgeführt wurde (Buccino et al., 2001; Wheaton, Thompson, Syngeniotis, Abbott und Puce, 2004). Während Buccino et al. eine somatotopie Ordnung berichten, die ventrale und dorsale Areale des lateralen prämotorischen Kortex in beiden Hemisphären umfasste, finden Wheaton et al. ein somatotopes Muster, das auf den rechten ventrolateralen prämotorischen Kortex beschränkt war. Diese Ungleichheit könnte auf einige Unterschiede in den experimentellen Designs und Materialien zurückzuführen sein. Beispielsweise unterscheiden sich beide Studien hinsichtlich der Art der präsentierten Bewegung. Die Studie von Buccino et al. zeigte zielgerichtete (sogenannte

transitive<sup>8</sup>) Bewegung sowie Filme, in denen dieselbe zielgerichtete Bewegung ohne ein Objekt imitiert wurde, während die Studie von Wheaton et al. nicht-zielgerichtete (sogenannte intransitive<sup>9</sup>) Bewegung präsentierte. Darüber hinaus konnten Fadiga, Fogassi, Pavesi und Rizzolatti (1995) zeigen, dass die Beobachtung von intransitiver Bewegung ausreichend ist, um den menschlichen prämotorischen Kortex zu aktivieren, während dieser Effekt bislang noch nicht beim Affen berichtet wurde (Rizzolatti, Fogassi und Gallese, 2001).

Bisherige Studien zur Bewegungsbeobachtung präsentierten entweder distale Bewegung, die entfernt und unabhängig vom Rumpf ausgeführt wird, oder proximale Bewegung, die mit Körperteilen ausgeführt wird, die näher am Rumpf liegen. Keine der bisher veröffentlichten Studien hat die Bewegungsklasse der axialen Bewegung untersucht, die mit der Bewegung des Rumpfes (zum Beispiel die der Hüften und der Schultern) in Zusammenhang steht. Ausgehend von Patientenstudien und Stimulationsstudien am Affen liegt die Annahme nahe, dass die Beobachtung von axialer Bewegung Aktivierungen innerhalb des medialen Anteiles des prämotorischen Kortex, d.h. in der supplementär-motorischen Area, hervorrufen würde (Wiesendanger, Séguin und Künzle, 1973).

#### **4.1.1 Anatomische Hypothesen**

Das dargestellte fMRT-Experiment untersuchte die möglichen Repräsentationen der Körperteilbewegung im prämotorischen Kortex bei Gesunden während der Beobachtung von nicht-zielgerichteter (intransitiver) distaler, proximaler und axialer Bewegung. Es wurden zwei anatomische Hypothesen getestet:

1. Der ventrolaterale prämotorische Kortex ist bei der Verarbeitung von beobachteter distaler Bewegung stärker beteiligt als bei beobachteter proximaler Bewegung, während das Gegenteil für den dorsolateralen prämotorischen Kortex zutrifft.
2. Die supplementär-motorische Area ist bei der Verarbeitung von beobachteter axialer Bewegung stärker beteiligt als bei beobachteter distaler und proximaler Bewegung.

---

<sup>8</sup> Der Begriff „transitiv“ stammt aus der Linguistik und bezeichnet Verben, die ein Akkusativobjekt binden können und zu einem persönlichen Passiv fähig sind und somit einen zielgerichteten Charakter aufweisen, wie beispielsweise jemanden lieben oder etwas essen.

<sup>9</sup> Mit dem Begriff „intransitiv“ werden entsprechend Verben bezeichnet, die kein Akkusativobjekt binden können und zu einem persönlichen Passiv nicht fähig sind und somit keinen zielgerichteten Charakter aufweisen, wie beispielsweise fliegen oder schlafen.

Um diese Annahmen zu prüfen, wurden Bewegungssequenzen ohne Unterbrechung mehrfach wiederholt präsentiert und mussten von den Versuchsteilnehmern auf die Bewegungsgeschwindigkeit hin überwacht werden. Die bisherigen Anwendungen des Paradigmas der seriellen Prädiktionsaufgabe haben gezeigt, dass das Beachten der sequentiellen Abfolge von Reizen ausreicht, um Aktivierungen im prämotorischen Kortex hervorzurufen. Aufgrund des nachgewiesenen signifikanten Einflusses der Aufmerksamkeit auf die prämotorischen Aktivierungen (Rizzolatti, Riggio, Dascola und Umiltá, 1987), kann zudem im Vergleich zu der passiven Bewegungsbeobachtung eine stärkere prämotorische Beteiligung für die verwendete Aufgabe erwartet werden.

## **4.2 Methode**

### **4.2.1 Versuchsteilnehmer**

An dem Experiment nahmen 19 neurologisch und psychiatrisch gesunde Erwachsene (10 Frauen und neun Männer) im Alter von 20-33 Jahren (mittleres Alter 25,9 Jahre) teil. Alle Versuchsteilnehmer waren nach dem Oldfield-Händigkeits-Fragebogen (Oldfield, 1971) rechtshändig und hatten eine normale oder korrigierte Sehschärfe. Nachdem die Versuchsteilnehmer über die Gefahren der Untersuchung aufgeklärt wurden, gaben sie vor der Teilnahme ihr schriftliches Einverständnis. Der Aufwand wurde durch ein Entgelt entschädigt. Die experimentellen Richtlinien waren durch den örtlichen Ethikrat der Universität Leipzig genehmigt. Die Daten wurden anonym behandelt.

### **4.2.2 Material und Aufgabe**

Das Experiment wurde mit der Software „Presentation“ (Neurobehavioral Systems, Inc.; Albany, CA, USA; <http://nbs.neuro-bs.com/>) programmiert.

Für die Aufgabe der Bewegungsbeobachtung wurden Zyklen von intransitiver Bewegung ununterbrochen mehrfach wiederholt präsentiert. Eines von acht verschiedenen distalen, proximalen und axialen Körperteilen (Finger, Mund, Knie, Fußgelenk, Ellenbogen, Handgelenk, Rumpf, Schulter, siehe Tabelle 4.1) zeigte zumeist eine Beugung und Streckung oder eine Drehbewegung. Für jeden dieser motorischen Effektoren konnte eine von zwei möglichen Bewegungen präsentiert werden.

*Table 4.1: Bewegungen der einzelnen Körperteile, die als Reizmaterial verwendet wurden. Für jeden motorischen Effektor wurden zwei repräsentative Bewegungen gezeigt.*

<b>Distale Bewegung</b>		
Finger	„Pinzettengriff“	Spreizen
Mund	Öffnen und Schließen	Pusten
<b>Proximale Bewegung</b>		
Knie	Beugung und Streckung	Drehung
Fußgelenk	Dorsal- und Palmarbeugung	Drehung
Ellenbogen	Beugung und Streckung	Drehung
Handgelenk	Dorsal- und Palmarbeugung	Drehung
<b>Axiale Bewegung</b>		
Rumpf	seitwärts Beugen	Drehung
Schulter	Hebung und Senkung	Drehung

In der Abbildung 4.3 ist ein beispielhafter Ablauf eines Durchgangs dargestellt. Ein Bewegungszyklus bestand aus zwölf Bildern, die aufeinander folgend gezeigt wurden. In der Hälfte der Durchgänge wurden die zwölf Bilder von jedem Bewegungszyklus jeweils für 100 Millisekunden präsentiert, sodass die wahrgenommene Bewegung eine gleichmäßige Geschwindigkeit hatte. In der anderen Hälfte der Durchgänge wurden die Bilder im letzten Bewegungszyklus erst länger und dann kürzer (bzw. umgekehrt) präsentiert, sodass die wahrgenommene Bewegung am Ende des Durchgangs als leicht beschleunigt oder verlangsamt wahrgenommen wurde. Eine Beschleunigung wurde erzeugt, indem die Präsentationszeiten der ersten Bewegungsbilder hochskaliert und die der letzten Bilder herunterskaliert wurden (siehe Abbildung 4.3). Entsprechend wurde eine Verlangsamung erzeugt, indem die Präsentationszeiten der ersten Bewegungsbilder herunterskaliert und die der letzten hochskaliert wurden. In jedem Durchgang wurden vier unmittelbar aufeinander folgende Bewegungszyklen gezeigt, beginnend mit einem visuellen Hinweisreiz („BEWEGUNG“) und gefolgt von einem Fragezeichen, das als Aufforderung zur Antwort entsprechend der Aufgaben-

instruktion diene. Nachdem die Antwortphase durch die Reaktion des Versuchsteilnehmers abgebrochen wurde, erschien eine visuelle Antwortrückmeldung (Pluszeichen = richtige Antwort, Minuszeichen = falsche Antwort).

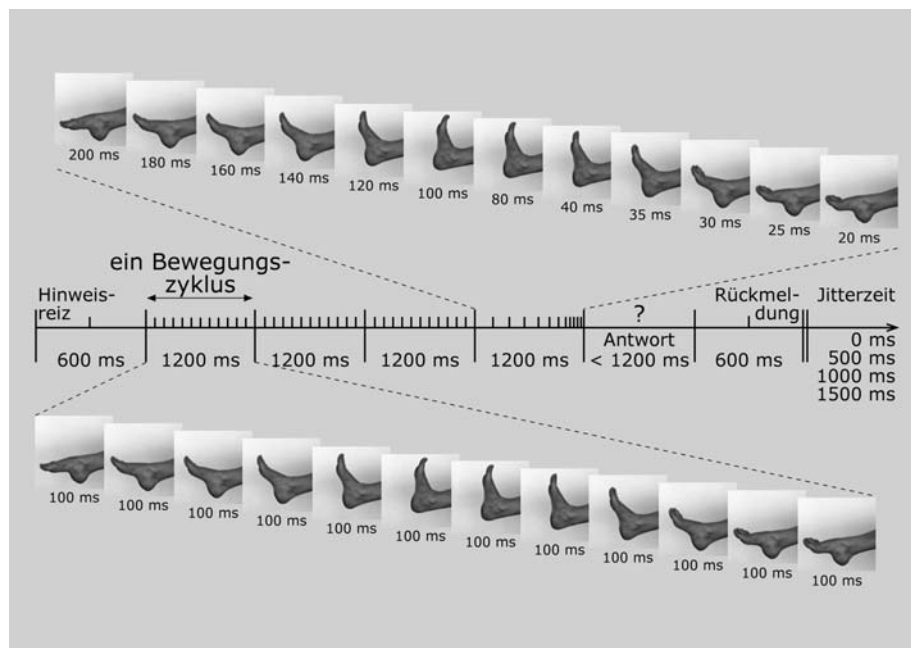


Abbildung 4.3: Beispielhafter Ablauf eines Durchgangs für die Beobachtung von proximaler Bewegung (hier: Fußgelenk). Die Präsentationszeiten sind unter den einzelnen Bildern und auf dem Zeitstrahl in Millisekunden angegeben. Die untere Hervorhebung zeigt einen regulären Bewegungszyklus (mit einer gleichmäßigen Bewegungsgeschwindigkeit) einer Dorsal- und Palmarbeugung. Diese Bewegung wird unmittelbar zwei weitere Male wiederholt. Die obere Hervorhebung zeigt die dritte und letzte Wiederholung dieser Bewegung, die am Ende als leicht beschleunigt wahrgenommen wird. Unmittelbar nach der Präsentation der Bewegungssequenzen mussten die Versuchsteilnehmer mittels Tastendruck anzeigen, ob solch eine Verletzung des Geschwindigkeitsmusters wahrgenommen wurde oder nicht.

Die Versuchsteilnehmer wurden instruiert, auf die Geschwindigkeit der Bewegungszyklen zu achten und durch eine Wahlreaktion mit einem Tastendruck am Ende des Durchgangs anzuzeigen, ob die beobachteten Bewegungszyklen bis ans Ende des Durchgangs eine gleichmäßige Geschwindigkeit hatten oder nicht. Wenn eine Änderung der Bewegungsgeschwindigkeit wahrgenommen wurde, mussten die Versuchsteilnehmer die linke Taste (den rechten Zeigefinger) drücken und wenn die Bewegungsgeschwindigkeit über alle Bewegungszyklen gleich blieb, mussten die Versuchsteilnehmer die rechte Taste (den rechten

Mittelfinger) drücken. Die Durchgänge wurden in pseudorandomisierter Abfolge präsentiert. Vierundzwanzig Durchgänge wurden je Effektor gezeigt (12 von der einen Bewegung und 12 von der anderen Bewegung). Jeder Durchgang dauerte maximal 7,2 Sekunden, da die Antwortphase mit der Reaktion des Versuchsteilnehmers abgebrochen wurde. Demzufolge war die Pause zwischen den Durchgängen minimal 2,8 Sekunden lang. Um die Modellierung des fMRT-Signals zu verbessern, wurde vor dem Hinweisreiz eine variable Jitterzeit von 0 Millisekunden, 500 Millisekunden, 1000 Millisekunden oder 1500 Millisekunden eingefügt. Des Weiteren kamen 24 leere Durchgänge im Experiment als Ruhe-Baseline vor, in denen die Versuchsteilnehmer instruiert waren, ein kleines Quadrat in der Bildschirmmitte zu fixieren. Die Gesamtdauer des Experiments betrug ca. 40 Minuten.

### 4.2.3 Datenerhebung und -auswertung

Die Erhebung und Auswertung der fMRT-Daten erfolgte wie im Abschnitt 3.1.3 und 3.1.4 beschrieben. An dieser Stelle werden nur die für dieses Experiment spezifischen Parameter der Datenauswertung dargestellt.

Es wurde ein zeitlicher Hochpass-Filter mit einer Grenzfrequenz von 1/80 Hertz für die Baseline-Korrektur des Signals angewendet (zweimal die Länge einer kompletten Schwingung, d.h. der minimale Abstand zwischen zwei Durchgängen einer Bedingung = zwei mal 40 Sekunden  $\approx$  80 Sekunden) sowie ein räumlicher Gauß-Filter mit einer Breite von 5.65 Millimeter FWHM.

Für jeden Durchgang war die Länge der Epoche 4,8 Sekunden und umfasste alle vier Bewegungszyklen. Nur richtig beantwortete Durchgänge gingen in die Auswertung ein. Der Effekt der motorischen Antwort wurde kontrolliert, indem Art und Anzahl der erforderlichen motorischen Antworten zwischen allen Bedingungen ausbalanciert war.

Zum Schutz gegen falsch-positive Ergebnisse wurden nur Aktivierungen mit einem  $Z$ -Wert  $> 3,09$  ( $p < 0,001$ , unkorrigiert) und mit einem Volumen größer als 135 Millimeter<sup>3</sup> (fünf zusammenhängende Voxel) erfasst (Forman et al., 1995). Die lokalen Aktivationsmaxima sind in der Tabelle 4.2 (Abschnitt 4.3.2) aufgelistet. Ein Voxel wurde als lokales Maximum definiert, wenn sein  $Z$ -Wert die statistische Schwelle 3,09 überschritt und wenn es das größte innerhalb eines Radius von 12 Millimetern war. Lokale Maxima, deren Aktivierungsflächen die Größe von 135 Kubikmillimeter unterschritten, werden nicht berichtet. In der Abbildung 4.5 (unten, Abschnitt 4.3.2) sind die  $Z$ -Maps der Vergleiche auf einem



individuellen anatomischen Datensatz dargestellt. Um die Effektstärken genauer analysieren zu können, wurden sogenannte *regions of interest* (ROIs) definiert, die die maximal aktivierten Voxel für distal verglichen mit proximal (linker und rechter ventrolateraler prämotorischer Kortex), für proximal verglichen mit distal (linker und rechter dorsolateraler prämotorischer Kortex), und axial verglichen mit distal und proximal (linke supplementär-motorische Area) umfassten. In jeder ROI wurden die Kontrastwerte für jede Bewegungsklasse (verglichen mit der Ruhe-Baseline) und jeden Versuchsteilnehmer erfasst. Anschließend erfolgte die statistische Auswertung der Kontrastwerte unter Anwendung von Varianzanalysen mit Messwiederholung mit der Software SPSS (Version 11.0.1).

## 4.3 Ergebnisse

### 4.3.1 Verhaltensdaten

Die Aufbereitung der Protokolldateien erfolgte mittels eines PERL-Skripts sowie der Software SAS (Version 8.02). Die statistische Auswertung wurde mit der Software SPSS (Version 11.0.1) durchgeführt.

Die individuelle Verhaltensleistung wurde durch die prozentuale Rate der Beobachtungsfehler je Bedingung und die gemittelten Reaktionszeiten je Bedingung erhoben. Die Abbildung 4.4 zeigt die über die Gruppe gemittelten Fehlerraten (Mittelwert für alle Bedingungen: 8,5%, Standardfehler: 1,8%) und Reaktionszeiten (Mittelwert für alle richtig beantworteten Durchgänge: 510 Millisekunden, Standardfehler: 24 Millisekunden). Zwei Varianzanalysen mit Messwiederholung errechneten einen signifikanten Haupteffekt auf dem dreifach gestuften Faktor BEWEGUNGSKLASSE (distal, proximal, axial) sowohl bei den Fehlerraten ( $F_{(2,36)} = 4,2$ ;  $p = 0,023$ ) als auch bei den Reaktionszeiten ( $F_{(2,36)} = 12,9$ ;  $p < 0,001$ ). Durch die Anwendung der Bonferroni-Korrektur für multiple Vergleiche (hier jeweils drei) zum Schutz gegen falsch-positive Ergebnisse wurde das Signifikanzniveau für post-hoc  $t$ -Tests auf  $p = 0,05$  (entsprechend eines unkorrigierten  $p = 0,016$ ) angepasst. Daraus ergab sich, dass die Differenzen der Fehlerraten zwischen den Bedingungen die korrigierte Signifikanz-Schwelle nicht erreichten (distal *versus* proximal:  $t_{(18)} = 2,6$ ;  $p = 0,019$ ; distal *versus* axial:  $t_{(18)} = 2,1$ ;  $p = 0,046$ ; proximal *versus* axial:  $t_{(18)} = 0,4$ ;  $p = 0,706$ ). Die Reaktionszeiten für die distale Bedingung waren signifikant kürzer als für die proximale ( $t_{(18)} = 3,0$ ;  $p = 0,008$ ) und axiale Bedingung ( $t_{(18)} = 4,4$ ;  $p < 0,001$ ), während die Differenzen in den Reaktionszeiten zwischen der proximalen und axialen Bedingung nicht die korrigierte Signifikanz-Schwelle erreichten ( $t_{(18)} = 2,5$ ;  $p = 0,023$ ).

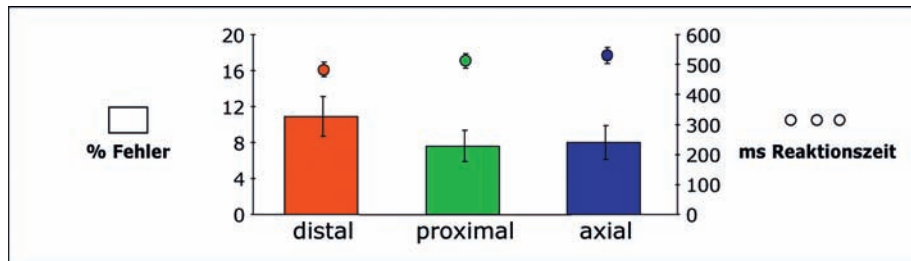


Abbildung 4.4: Verhaltensdaten der gesunden Versuchsteilnehmer im fMRT-Experiment. Die Säulen zeigen die gruppen-gemittelte prozentuale Rate der Beobachtungsfehler (% Fehler) und die Punkte zeigen die gruppen-gemittelten Reaktionszeiten in Millisekunden (ms Reaktionszeit) für die experimentellen Bedingungen der distalen, proximalen und axialen Bewegungsklasse.

### 4.3.2 FMRT-Daten

Verglichen mit der Ruhe-Baseline zeigte jede Bewegungsklasse, d.h. die distale (zusammengefasst aus den Bedingungen Finger und Mund), die proximale (zusammengefasst aus den Bedingungen Knie, Fußgelenk, Ellenbogen und Handgelenk) und die axiale (zusammengefasst aus den Bedingungen Rumpf und Schulter) eine ausgedehnte prämotorische Aktivierung. Um die dominanten Zentren der prämotorischen Aktivierung entsprechend der Hypothesen isolieren zu können, wurden drei direkte Vergleiche gerechnet: distal *versus* proximal (d-p), proximal *versus* distal (p-d), and axial *versus* distal und proximal (a-dp) (Abbildung 4.5, unteres Feld; Tabelle 4.2).

Der Kontrast d-p ergab innerhalb beider Hemisphären eine dominante Aktivierung innerhalb des ventrolateralen prämotorischen Kortex für die Beobachtung von distaler Bewegung, während der Kontrast p-d eine dominante Aktivierung innerhalb des dorsolateralen prämotorischen Kortex für die Beobachtung von proximaler Bewegung zeigte. Dieses Ergebnis bestätigte die erste Hypothese, dass der ventrolaterale prämotorische Kortex bei der Verarbeitung von beobachteter distaler Bewegung stärker beteiligt ist als bei der Verarbeitung von beobachteter proximaler Bewegung, während das Gegenteil für den dorsolateralen prämotorischen Kortex zutrifft. Weitere Aktivierungen für die Beobachtung von distaler Bewegung verglichen mit der Beobachtung von proximaler Bewegung zeigten sich innerhalb des posterioren Anteils des oberen temporalen Sulcus (*Sulcus temporalis superior*, pSTS) beidseitig aber überwiegend innerhalb der rechten Hemisphäre, innerhalb des mittleren Anteils des rechten intraparietalen Sulcus (*Sulcus intraparietalis*) sowie innerhalb der linken posterioren inferioren Insel. Für die

Beobachtung von proximaler Bewegung verglichen mit der Beobachtung von distaler Bewegung zeigten sich weitere Aktivierungen innerhalb des rechten suprioren Parietallappens, innerhalb des somatosensorischen Assoziationskortex (*Sulcus postcentralis*) sowie innerhalb der okzipitalen Gyri, die vermutlich der sogenannten *extrastriate body area* (EBA, Downing, Jiang, Shuman und Kanwisher, 2001; Grossman & Blake, 2002) entsprechen.

Der Kontrast zur Testung der zweiten Hypothese (a-dp), dass die supplementär-motorische Area bei der Verarbeitung von beobachteter axialer Bewegung stärker beteiligt ist als bei der Beobachtung von distaler und proximaler Bewegung, ergab signifikant stärkere Aktivierungen innerhalb der linken supplementär-motorischen Area und dem dorsolateralen prämotorischen Kortex für die axiale Bewegungsbeobachtung verglichen mit der Beobachtung von distaler und proximaler Bewegung. Im linken dorsolateralen prämotorischen Kortex zeigte der Kontrast höhere Z-Werte im Vergleich zum rechten dorsolateralen prämotorischen Kortex. Aufgrund der formulierten Hypothese konnte die statistische Signifikanz-Schwelle für diesen Kontrast auf das Z-Niveau  $> 2,33$  ( $p < 0,01$ , unkorrigiert) angeglichen werden. Der Z-Wert der supplementär-motorischen Area-Aktivierung ( $Z = 2,85$ ) lag jedoch nur leicht unterhalb der statistischen Signifikanz-Schwelle der anderen Kontraste von  $Z > 3,09$  ( $p < 0,001$ , unkorrigiert). Weitere Aktivierungen für die Beobachtung von axialer Bewegung verglichen mit der Beobachtung von distaler und proximaler Bewegung zeigten sich innerhalb des suprioren Parietallappens, des *Lobulus paracentralis*, der EBA und höheren visuellen Arealen. Die Talairach-Koordinaten des Aktivierungsmaximums innerhalb des linken dorsolateralen prämotorischen Kortex waren identisch mit denen der proximalen Bewegungsbeobachtung im Kontrast p-d. Dieses Ergebnis bestätigte die zweite Hypothese insofern, dass die supplementär-motorische Area bei der Beobachtung von axialer Bewegung signifikant mehr aktiviert war, verglichen mit der Beobachtung von distaler und proximaler Bewegung. Aufgrund der im Kontrast a-dp für die axiale Bewegungsbeobachtung zusätzlich zur angenommenen Aktivierung innerhalb der supplementär-motorischen Area gefundenen Aktivierung innerhalb des dorsolateralen prämotorischen Kortex, wurden zwei weitere direkte Kontraste berechnet: axial *versus* proximal (a-p) und axial *versus* distal (a-d). Diese Kontraste belegten einen stärkeren signifikanten Unterschied zwischen axialer und distaler Bewegungsbeobachtung, worauf sich die Aktivierungen innerhalb des linken und rechten dorsolateralen prämotorischen Kortex demnach hauptsächlich zurückführen lassen, während dieser Unterscheid für a-p kleiner (obwohl auch signifikant) war.

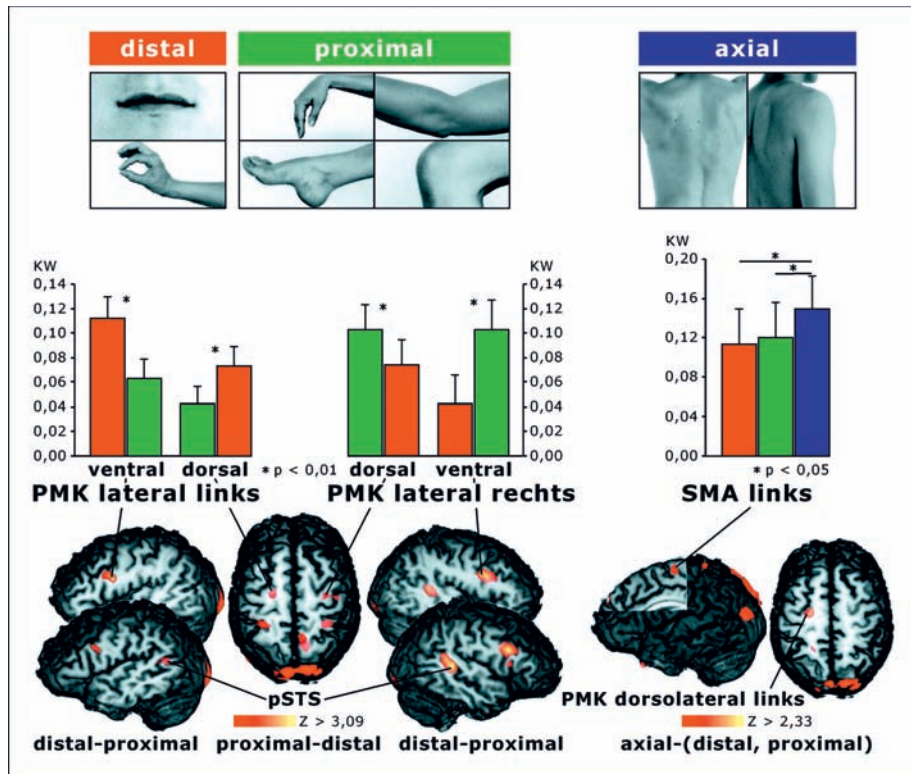


Abbildung 4.5: BOLD-Effekte der experimentellen Bedingungen der Bewegungsbeobachtungsaufgabe im fMRT-Experiment, wie im Text und in Tabelle 4.2 ausführlich dargestellt. Das untere Feld zeigt die über die Gruppe gemittelten statistischen Z-Maps der signifikant aktivierten anatomischen Areale für die Beobachtung von intransitiver Bewegung, die entweder durch distale, proximale oder axiale Körperteile ausgeführt wurde. Die Säulendiagramme im mittleren Feld zeigen die Kontrastwerte (KW) in ausgewählten „regions of interest“ für die distale (rot), die proximale (grün) und die axiale (blau) Bewegungsklasse. Abkürzungen: prämotorischer Kortex = PMK, posteriorer Anteil des Sulcus temporalis superior = pSTS, supplementär-motorische Area = SMA.

Tabelle 4.2: Anatomisches Areal, Hemisphäre (H), Talairach-Koordinaten (x, y, z) und Z-Werte (Z) der signifikanten Aktivierungen der direkten Kontraste.

Anatomisches Areal	H	x	y	z	Z
<b>Beobachtung distale Bewegung versus Beobachtung proximale Bewegung</b>					
ventrolateraler prämotorischer Kortex	L	-46	5	21	4,13
	R	46	11	23	4,56
posteriore inferiore Insel	L	-41	-4	-4	4,07
	L	-37	-19	-1	3,98
posteriorer Anteil des Sulcus temporalis superior (pSTS)	L	-53	-55	12	3,72
	R	52	-37	6	4,73
	R	56	-46	20	4,26
Sulcus intraparietalis	R	28	-52	41	3,70
okzipitale Gyri	L	-22	-94	-6	4,47
	R	26	-91	-3	4,35
<b>Beobachtung proximale Bewegung versus Beobachtung distale Bewegung</b>					
dorsolateraler prämotorischer Kortex	L	-20	-10	53	3,56
	R	29	-10	52	3,34
primär sensomotorischer Kortex (SI/MI)	R	37	-16	40	3,70
somatosensorischer Assoziationskortex (Sulcus postcentralis)	L	-28	-40	55	4,07
	R	31	-37	55	4,52
superiorer Parietallappen	R	10	-61	53	3,64
okzipitale Gyri (EBA)	L	-37	-73	14	4,04
	R	41	-70	9	4,19
Sulcus calcarinus	R	5	-82	8	5,10
Cuneus	L	-10	-91	29	4,11
	R	16	-85	29	4,46
<b>Beobachtung axiale Bewegung versus Beobachtung distale und proximale Bewegung</b>					
supplementär-motorische Area	L	-4	-13	56	2,85
dorsolateraler prämotorischer Kortex	L	-20	-7	50	4,04
Lobulus paracentralis	R	10	-28	44	3,12
superiorer Parietallappen	L	-17	-49	47	3,36
Gyrus lingualis	L	-16	-73	-6	4,53
	L	-7	-67	2	4,44
okzipitale Gyri (EBA)	L	-38	-76	17	3,44
	R	40	-64	18	3,75
Sulcus calcarinus	R	7	-79	3	4,94
Cuneus	L	-7	-79	23	3,81
Precuneus	L	-2	-82	46	4,14
	R	13	-79	43	4,13
Sulcus intraparietalis	L	-16	-88	34	3,58
	R	25	-85	27	4,30

Abkürzungen: EBA = *extrastriate body area*, L = links, R = rechts.

Zur genaueren Analyse der Effektstärken wurden die Kontrastwerte für jede Bewegungsklasse in ausgewählten ROIs einer statistischen Auswertung unterzogen (siehe Abschnitt 4.2.3 Datenerhebung und –auswertung; Abbildung 4.5, mittleres Feld). Entsprechend der ersten Hypothese wurde eine 2x2x2-Varianzanalyse mit Messwiederholung mit den zweifach gestuften Faktoren ROI (ventrolateraler prämotorischer Kortex, dorsolateraler prämotorischer Kortex), BEWEGUNGSKLASSE (distal, proximal) und HEMISPHERE (links, rechts) gerechnet. Es ergab sich ein Haupteffekt auf dem Faktor BEWEGUNGSKLASSE ( $F_{(1,18)} = 6,0; p = 0,024$ ), eine Interaktion zwischen den Faktoren ROI und BEWEGUNGSKLASSE ( $F_{(1,18)} = 98,7; p < 0,001$ ) sowie eine Interaktion zwischen den Faktoren ROI und HEMISPHERE ( $F_{(1,18)} = 4,5; p = 0,049$ ). Die signifikanten Interaktionen wurden mittels  $t$ -Tests für gepaarte Stichproben genauer analysiert. Wiederum wurde zum Schutz gegen falsch-positive Ergebnisse durch die Anwendung der Bonferroni-Korrektur für multiple Vergleiche (hier jeweils vier) das Signifikanzniveau für post-hoc  $t$ -Tests auf  $p = 0,05$  (entsprechend eines unkorrigierten  $p = 0,013$ ) angepasst. Die Analyse der Interaktion zwischen den Faktoren ROI und BEWEGUNGSKLASSE ergab innerhalb des ventrolateralen prämotorischen Kortex signifikant höhere Kontrastwerte für die distale Bewegungsklasse als jene für die proximale Bewegungsklasse ( $t_{(18)} = 7,3; p < 0,001$ ), während das Gegenteil für den dorsolateralen prämotorischen Kortex zutraf ( $t_{(18)} = 5,3; p < 0,001$ ). Wie in Abbildung 4.5 dargestellt, galt dies für beide Hemisphären (distal > proximal im linken ventrolateralen prämotorischen Kortex:  $t_{(18)} = 5,2; p < 0,001$ ; und rechten ventrolateralen prämotorischen Kortex:  $t_{(18)} = 6,6; p < 0,001$ ; proximal > distal im linken dorsolateralen prämotorischen Kortex:  $t_{(18)} = 4,6; p < 0,001$ ; und rechten dorsolateralen prämotorischen Kortex:  $t_{(18)} = 4,0; p = 0,001$ ). Die Analyse der nicht angenommenen Interaktion zwischen den Faktoren ROI und HEMISPHERE ergab nur einen marginalen Effekt, der höhere Kontrastwerte für den rechten dorsolateralen prämotorischen Kortex anzeigte als jene für den linken dorsolateralen prämotorischen Kortex, unabhängig von der Bedingung ( $t_{(18)} = 2,0; p = 0,062$ ).

Entsprechend der zweiten Hypothese wurde eine Varianzanalyse mit Messwiederholung mit dem dreifach gestuften Faktor BEWEGUNGSKLASSE (distal, proximal, axial) in der supplementär-motorischen Area ROI gerechnet, die einen Haupteffekt BEWEGUNGSKLASSE ( $F_{(2,36)} = 5,6; p = 0,008$ ) ergab. Auch hier wurde zum Schutz gegen falsch-positive Ergebnisse durch die Anwendung der Bonferroni-Korrektur für multiple Vergleiche (hier drei) das Signifikanzniveau für post-hoc  $t$ -Tests auf  $p = 0,05$  (entsprechend eines unkorrigierten  $p = 0,016$ ) angepasst. Die  $t$ -Tests für gepaarte Stichproben zeigten, dass innerhalb der

supplementär-motorischen Area die Kontrastwerte der axialen Bewegungsklasse signifikant höher waren als jene für die proximale Bewegungsklasse ( $t_{(18)} = 2,8; p = 0,012$ ) und die distale Bewegungsklasse ( $t_{(18)} = 2,8; p < 0,012$ ), während sich die Werte für proximale und distale Bewegung nicht unterschieden ( $t_{(18)} = 0,7; p = 0,498$ ).

Da der linke dorsolaterale prämotorische Kortex sowohl im Kontrast p-d als auch im Kontrast a-d für die proximale und für die axiale Bewegungsbeobachtung aktiviert war, wurden abschließend die Kontrastwerte innerhalb dieser ROI für die axiale und die proximale Bewegungsklasse verglichen. Indes die axiale Bewegungsklasse im Vergleich zu der proximalen Bewegungsklasse im linken dorsolateralen prämotorischen Kortex geringfügig höhere Kontrastwerte aufwies, ergab dieser *t*-Test auch nur einen marginalen Effekt ( $t_{(18)} = 1,9; p = 0,070$ ).

#### 4.4 Diskussion

Mit dem dargestellten fMRT-Experiment wurde die Fragestellung nach bewegungsklassen-abhängigen Aktivierungen im lateralen und medialen Anteil des prämotorischen Kortex während der aufmerksamen Beobachtung von intransitiver Körperteilbewegung untersucht. Entsprechend der Annahmen war (1) der ventrolaterale prämotorische Kortex bei der Beobachtung von distaler Bewegung stärker beteiligt als bei der Beobachtung von proximaler Bewegung, während das Gegenteil für den dorsolateralen prämotorischen Kortex zutraf und (2) die supplementär-motorische Area bei der Verarbeitung von beobachteter axialer Bewegung stärker beteiligt als bei der Beobachtung von distaler und proximaler Bewegung. Zusammengefasst zeigen die Ergebnisse eine grob gegliederte somatotope Ordnung auf, die den gesamten prämotorischen Kortex umfasst und diesen in drei Felder unterteilt, die vorzugsweise verschiedene Klassen menschlicher Körperteilbewegung repräsentieren (siehe Abbildung 4.6).

Wie bereits angedeutet, untersuchte dieses Experiment unter Verwendung eines Beobachtungsparadigmas als erstes systematisch die gesamten prämotorischen Gehirnregionen, d.h. den lateralen und medialen Anteil des prämotorischen Kortex. Die Ergebnisse ergänzen die bisherigen fMRT-Studien zu beobachteter Mund-, Hand- und Fußbewegung (Buccino et al., 2001; Wheaton et al., 2004), in denen, im Gegensatz zum dargestellten Experiment, die reine Wahrnehmung, also eine passive Beobachtung der Bewegung instruiert wurde. Auf der Grundlage der Erkenntnis einer durch Aufmerksamkeit gesteigerten prämotorischen Aktivität (Rizzolatti et al., 1987), kombinierte dieses Experiment die Bewegungs-

beobachtung mit einer Aufmerksamkeit erfordernden Aufgabe. Zu diesem Zweck wurden die Versuchsteilnehmer instruiert, durch eine Wahlreaktion anzuzeigen, ob die beobachtete Körperteilbewegung, die in mehreren ununterbrochen wiederholten Zyklen präsentiert wurde, bis zum Ende der Präsentationsphase (Durchgang) einem gleichmäßigen Geschwindigkeitsmuster folgte, oder ob die Bewegung im letzten Präsentationszyklus einer kurzen und leichten Beschleunigung oder Verlangsamung unterworfen war. Da bei dieser Aufgabe ein sorgfältiger Abgleich des wahrgenommenen mit einem erwarteten Muster der Geschwindigkeit notwendig war, konnten vergleichbare neuronale Repräsentationen angenommen werden, wie durch *slow closed-loop movements* (beispielsweise das kontrollierte Schreiben mit verlangsamter Geschwindigkeit) erzeugt wurden. Im Unterschied zu *fast open-loop movements* (entsprechend dem Schreiben in normaler Geschwindigkeit) erfordern diese Bewegungen eine kontinuierliche Veränderung der motorischen Produktion entsprechend der kinästhetischen<sup>10</sup> Rückmeldung und sind vor allem mit der Aktivierung des prämotorischen Kortex verbunden (Siebner et al., 2001).

Die Annahme von überwiegend getrennten Aktivierungsmaxima für die Beobachtung von distaler, proximaler und axialer Körperteilbewegung innerhalb des ventrolateralen prämotorischen Kortex, des dorsolateralen prämotorischen Kortex sowie entsprechend innerhalb der supplementär-motorischen Area konnte durch die Ergebnisse dieses fMRT-Experiments bestätigt werden. Verglichen mit der Ruhe-Baseline erzeugte jede Klasse der beobachteten Bewegung ausgedehnte Aktivierungen, die sowohl den lateralen Anteil als auch den medialen Anteil des prämotorischen Kortex umfassten. Darüber hinaus war der dorsolaterale prämotorische Kortex sowohl bei der Beobachtung von proximaler als auch bei der Beobachtung von axialer Körperteilbewegung beteiligt, wodurch die Annahme überlappender neuronaler Repräsentationen von axialer und proximaler Bewegungsbeobachtung in diesem Gehirnareal nahe liegt.

---

<sup>10</sup> Kinästhetik wird als die Wahrnehmung der Bewegung definiert.



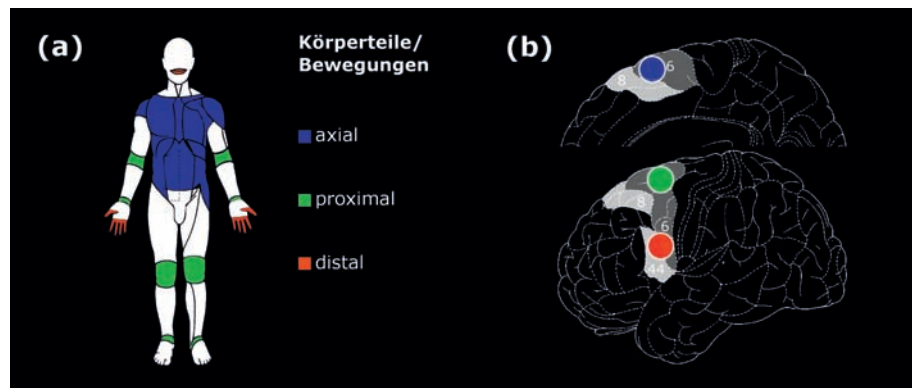


Abbildung 4.6: Somatotope Ordnung der Körperteilbewegung im prämotorischen Kortex, wie durch das dargestellte fMRT-Experiment gefunden. In der Abbildung (a) sind die Körperteile beziehungsweise die Gelenke der distalen (rot), proximalen (grün) und axialen (blau) Bewegungsklasse am menschlichen Modell eingefärbt dargestellt. Die Abbildung (b) zeigt die grob gegliederten Repräsentationszentren der Bewegungsklassen am schematischen Gehirn in der Lateralansicht (unten) und der Medianansicht (oben).

Insgesamt passen die dargestellten Ergebnisse sehr gut zu der berichteten beobachtbaren aber begrenzten Somatotopie in den frontalen motorischen Kortex. In einem Überblicksartikel über die Beschränkungen der somatotopen Organisation im MI favorisiert Schieber (2001) eher eine Ordnung nach funktionellen Kriterien als eine klar geordnete Organisation nach den Körperoberflächen-Kriterien, wie sie für den primär-somatosensorischen Kortex (SI) berichtet wird. Schieber schlägt vor, dass der Grad der somatotopen Trennung im MI der biomechanischen Unabhängigkeit der verschiedenen Körperteile entspricht. Entsprechend dieser Idee ist beispielsweise der Daumen mechanisch unabhängig von den Lippen und demnach sind diese in den motorischen Kortex auch getrennt repräsentiert, während die Abhängigkeit und somit die Überlappung der Repräsentationen zwischen dem Daumen und den anderen Fingern bedeutend ist. Diese Überlegung könnte für die nicht-primären motorischen Gehirnareale noch plausibler sein, da angenommen wird, dass diese hauptsächlich mehrgliedrigen Bewegungen dienen (Luppino, Matelli, Camarda, Gallese und Rizzolatti, 1991), die biomechanisch unabhängige Glieder beanspruchen. Dennoch demonstrieren Tierdaten, dass die somatotopen Karten des lateralen prämotorischen Kortex in grober Übereinstimmung zu denen vom MI liegen, mit einer Repräsentation der Schnauze sowie des Gesichts und der Vorderglieder innerhalb des ventrolateralen prämotorischen Kortex und einer Repräsentation der Vorder- und Hinterglieder im dorsolateralen prämotorischen Kortex (Gentilucci et al., 1988; Graziano & Gandhi, 2000; Hast, Fischer, Wetzell und Thompson, 1974; He, Dum und Strick, 1993;

Hepp-Reymond, Hüsler, Maier und Qi, 1994; Kurata, 1989; Kurata, Okano und Tanji, 1985; Kurata & Tanji, 1986; Preuss, Stepniewska und Kaas, 1996; Rizzolatti et al., 1988; Yoshino, Kawagishi, Takatsuki und Amano, 2000). Die prämotorischen Projektionen zum MI scheinen daher die somatotopie Organisation der Zielregion zu respektieren, mit leicht geneigten horizontal verlaufenden Projektionen von rostro-ventral (vorn-unten) nach caudal-dorsal (hinten-oben) (Dum & Strick, 1991; Godschalk, Lemon, Kuypers und Ronday, 1984; Luppino et al., 1993; Matelli et al., 1986; Matsumura & Kubota, 1979; Muakkassa & Strick, 1979).

Wie bereits erwähnt, wurde bisher keine umfassende Untersuchung der prämotorischen somatotopie Ordnung unter Verwendung einer Kombination aus Bewegungsbeobachtungsparadigma und bildgebender Methodik berichtet. Dennoch widmete sich eine Anzahl einzelner bildgebender Studien der Untersuchung von Mund- beziehungsweise Gesichts-, Hand- und Fußbewegung und leisteten somit ihren Beitrag zur Darstellung einer grob gegliederten Bewegungskarte der einzelnen Körperteile, die sowohl die primären als auch die sekundären motorischen Kortizes umfasst, wie in einer Metaanalyse zusammengefasst wurde (Abbildung 4.2, Schubotz & von Cramon, 2003). Dieser Überblick zeigt die prämotorischen Aktivierungen für distale Bewegung im ventrolateralen Anteil des prämotorischen Kortex getrennt von den dorsolateralen Aktivierungen für proximale Bewegung. Die neuronalen Korrelate für Handbewegung streuten über den mittleren Anteil des lateralen prämotorischen Kortex. Interessanterweise kommen auch Aufgaben, bei denen die Versuchsteilnehmer sich nicht selbst zu bewegen hatten, sondern sich diese Art von Bewegung eher vorstellen oder beobachten sollten, dieser Aufspaltung gleich. Eine fMRT-Studie, die sowohl eine kognitive Aufgabe zur seriellen Vorhersage von Rhythmus-, Objekt- und Positionssequenzen als auch eine Aufgabe zur Vorstellung von Mund-, Hand- und Armbewegung verwendete, konnte eine weitgehend übereinstimmende ventral-nach-dorsal Aufteilung der neuronalen Korrelate für beide Aufgaben berichten (Wolfensteller et al., 2007). Zusammengefasst lassen die Studien unter Anwendung der Bewegungsbeobachtung und -vorstellung zudem annehmen, dass die Ausführung der Bewegung nicht notwendig ist, um gleichwertige Aktivierungen innerhalb des prämotorischen Kortex hervorzurufen (Jeannerod, 2001).

Die Ausführung von axialer Bewegung entsprechend der Anpassung der Körperhaltung mit der funktionellen Bildgebung zu untersuchen, wäre mit einer stark beeinträchtigten Datenqualität verbunden. Überraschenderweise gibt es aber auch keine Studien zur *Vorstellung* oder *Beobachtung* von axialer Bewegung. Das

dargestellte fMRT-Experiment ist das erste, das die Beobachtung von axialer Bewegung untersuchte, indem Bewegungssequenzen von intransitiver Hüft- und Schulterbewegung präsentiert wurden. Die Daten zeigten die supplementär-motorische Area vor allem bei der Verarbeitung von beobachteter axialer Körperteilbewegung beteiligt und stehen somit in Übereinstimmung mit Ergebnissen von Patientenstudien. Diese legen die funktionelle Bedeutung der supplementär-motorischen Area für die antizipatorische Kontrolle der Körperhaltung nahe, was mit einer willentlichen Bewegung der Gliedmaßen in Zusammenhang steht (Gurfinkel & Elner, 1973; Massion, 1992; Massion & Dufosse, 1988; Massion, Viallet, Massarino und Khalil, 1989; Wiesendanger, 1981; Wiesendanger et al., 1973). Solch eine vorausschauende Anpassung der Körperhaltung geht den meisten Bewegungen, besonders den beidseitigen, voraus und begleitet sie. In diesen Zusammenhang lässt sich auch die Rolle der supplementär-motorischen Area bei der Vorbereitung von Bewegung im Allgemeinen einordnen (Brinkman, 1984; Cunnington et al., 1996). Darüber hinaus wurde die Aktivierung der supplementär-motorische Area vor allem durch die aufmerksame Beobachtung von axialer Bewegung einer anderen Person hervorgerufen.

Das in dieser Studie verwendete Beobachtungsparadigma präsentierte intransitive Bewegung, die demnach nicht auf ein Objekt oder einen Ort im Raum gerichtet war. Untersuchungen am Affen konnten aber nur Aktivierungen innerhalb des prämotorischen Kortex in Verbindung mit der Beobachtung von zielgerichteter oder transitiver Bewegung hervorrufen, die als Definition für Aktion im engeren Sinne betrachtet werden kann (Umiltà et al., 2001). Studien zur Handlungsbeobachtung beim Menschen deuten auf eine funktionelle Übereinstimmung des BA 44, und wahrscheinlich auch des inferioren Anteils des BA 6, mit dem Gehirnareal F5 beim Affen (siehe Kapitel 1, Abschnitt 1.1, Abbildung 1.2), und folglich kodiert diese Gehirnregion die Handlungsziele entsprechend (Buccino, Binkofski und Riggio, 2004). Im Gegensatz zum prämotorischen Kortex nicht-humer Primaten scheint der menschliche prämotorische Kortex auch auf die Beobachtung von intransitiver Bewegung zu reagieren. Dies wurde in einer Studie von Fadiga et al. (1995) mit der transkraniellen Magnetstimulation (TMS) dargestellt, in der eine signifikant motorische Erleichterung durch erhöhte motorisch evozierte Potentiale während des Beobachtens von intransitiver Armbewegung gezeigt werden konnte. Studien an dem H-Reflex<sup>11</sup> folgen dem Versuch, diese

---

<sup>11</sup> Der H-Reflex ist eine reflektierende Reaktion von Muskeln nach elektrischer Anregung von aufsteigenden sensorischen Fasern (die von Muskelspindeln abstammen) in ihren anregenden Nerven (beispielsweise jene hinter dem Knie gelegenen). Er wurde erstmalig von Paul Hoffmann (daher der

prämotorischen Reaktion auf beobachtete Bewegung zu charakterisieren und schlagen einen Zusammenhang zwischen der Aktivierung innerhalb der motorischen Kortex und einer Hemmung von Imitationstendenzen vor (Baldissera, Cavallari, Craighero und Fadiga, 2001). Da in diesem fMRT-Experiment eine Aufmerksamkeit erfordernde Aufgabe verwendet wurde, reflektieren die berichteten prämotorischen Korrelate der Bewegungsbeobachtung aber vermutlich mehr als eine unwillentliche motorische Erleichterung wie sie für die Imitation von Gesichtsausdrücken beschrieben wurde (Dimberg, Thunberg und Elmehed, 2000). Die verwendete Bewegungsbeobachtungsaufgabe diente den Versuchsteilnehmern wohl eher als Anregung, während des aufmerksamen Verfolgens der beobachteten Bewegungszyklen, die Bewegung auch innerlich vorzustellen, um die kurze und leichte Beschleunigung oder Verlangsamung wahrzunehmen. Vor diesem Hintergrund scheint die Instruktion eine Schlüsselrolle für den Unterschied zwischen Affe und Mensch zu spielen, soweit es sich um intransitive Bewegung handelt. Für den Affen ist die beobachtete intransitive Bewegung im Wesentlichen irrelevant und kann daher nicht ausreichen, um eine motorische Erleichterung oder eine aktive motorische Vorstellung hervorzurufen. Beim Menschen jedoch genügt eine experimentelle Aufgabeninstruktion, um die Aufmerksamkeit auf die Bewegung zu lenken, auch wenn diese intransitiv ist.

Im Vergleich zu proximaler oder axialer Bewegung führte distale (Finger- und Mund-) Bewegung, vor allem in der rechten Hemisphäre, zu einer Aktivierung innerhalb des pSTS. Diese Gehirnregion steht mit der Wahrnehmung von biologischer Bewegung in Verbindung, wie es beim Affen erforscht (Perrett et al., 1989; Perrett et al., 1985) und beim Menschen repliziert wurde (zum Beispiel Vaina, Solomon, Chowdhury, Sinha und Belliveau, 2001). Die Ergebnisse dieses fMRT-Experiments wiederholen zudem den Befund, dass die Beobachtung von Finger- und Mundbewegung, im Vergleich zu der Beobachtung von anderen Körperteilen, besonders robuste neuronale Reaktionen erzeugen, was vermutlich auf die spezielle Bedeutung distaler Bewegung in sozialen Interaktionen zurückzuführen ist (Campbell, Heywood, Cowey, Regard und Landis, 1990; Heywood & Cowey 1992; Puce & Perrett, 2003). Weitere bedingungsspezifische Aktivierungen waren innerhalb verschiedener somatosensorischer Gehirnareale lokalisiert und umfassten den *Sulcus centralis* (d.h. SI oder MI) und den somatosensorischen Assoziationskortex (*Sulcus postcentralis*) für die Beobachtung von proximaler Bewegung im Vergleich zu der Beobachtung von distaler Bewegung, sowie die posteriore inferiore Insel für die Beobachtung von distaler Bewegung im

Vergleich zu der Beobachtung von proximaler Bewegung. Diese Gehirnareale sind in Zusammenhang mit taktiler Empfindung und/oder taktiler Aufmerksamkeit bekannt (Überblick bei Burton, 2002). Die Ergebnisse dieses fMRT-Experiments zeigten, dass eine visuelle Aufgabe unter der Anforderung der aufmerksamen Beobachtung von Körperbewegung genügt, um somatosensorische Kortizes anzuregen.



## **5 Patienten mit einer Läsion des ventrolateralen prämotorischen Kortex**

Dieses Kapitel befasst sich mit der Untersuchung der Verhaltensleistung von Patienten mit einer direkten Schädigung des ventrolateralen prämotorischen Kortex. Es wurden zwei kognitive Sequenz-Paradigmen angewendet: das zuvor beschriebene bewegungsrelatierte Experiment unter Verwendung einer Bewegungsbeobachtungsaufgabe (siehe Kapitel 4, hier Verhaltensexperiment1) sowie ein abstraktes Sequenzexperiment (Verhaltensexperiment 2), in dem verschiedene zeitliche Darbietungen visueller Reize in einer seriellen Prädiktionsaufgabe manipuliert wurden. Wie bereits angedeutet, ist bei der seriellen Prädiktionsaufgabe (im Unterschied zur klassischen seriellen Reaktionsaufgabe, siehe Nissen & Bullemer, 1987) keine motorische Antwort unmittelbar auf den Reiz hin auszuführen, sondern ferner besteht die Aufgabe darin, den Verlauf eines präsentierten Reizmusters hinsichtlich einer bestimmten Eigenschaft vorherzusagen. Beide Experimente verband die übergreifende Fragestellung, inwieweit sich mögliche bereits kompensierte motorische Sequenzierungsdefizite auf der perzeptuellen Ebene in Abhängigkeit vom Reizmaterial bei Patienten im chronischen Stadium nach einer prämotorischen Läsion darstellen lassen.

### **5.1 Einleitung**

Eine Läsion innerhalb der prämotorischen Areale ist neben einem Schädelhirntrauma oder einem Tumor zumeist auf einen Schlaganfall (Hirnininfarkt oder Hirnblutung) der mittleren zerebralen Gehirnarterie (*Arteria cerebri media*) oder der vorderen zerebralen Gehirnarterie (*Arteria cerebri anterior*) zurückzuführen. Bisher wurden die funktionellen Defizite nach einer Läsion, die auf den ventralen

Anteil des lateralen prämotorischen Kortex begrenzt ist, wenig untersucht. In den meisten Studien werden Läsionen innerhalb des dorsolateralen prämotorischen Kortex und/oder der medialen prämotorischen Region berichtet, obwohl diese aufgrund der Anatomie der blutversorgenden Gefäße weitaus seltener auftreten als Läsionen innerhalb des ventrolateralen prämotorischen Kortex. Statistisch betrifft ein Schlaganfall ungleich häufiger die mittlere zerebrale Gehirnarterie, die den lateralen prämotorischen Kortex versorgt, als die vordere zerebrale Gehirnarterie, die den medialen und den obersten dorsalen prämotorischen Kortex versorgt (Ng, Stein, Ning und Black-Schaffer, 2007; Zilles, 2001).

In der Literatur lassen sich ausschließlich Darstellungen der funktionellen Defizite infolge einer prämotorischen Läsion finden, insofern diese die motorische Leistung betreffen. Das klinische Bild des „prämotorischen Syndroms“ im akuten Status ist durch eine Lähmung der Muskeln von Schulter und Hüfte auf der der Läsion gegenüberliegenden Körperseite sowie durch Defizite in der zeitlichen Abstimmung dieser Gliedbewegungen auf beiden Körperseiten charakterisiert (Freund, 1985, 1990; Freund & Hummelsheim, 1984, 1985, zur allgemeinen Beschreibung der motorischen Funktionen einer Halbseitenlähmung (*Hemiparese*) siehe Fugl-Meyer, Jääskö, Leyman, Olsson und Steglind, 1975) – wenngleich von unterschiedlich schwerer Ausprägung (Freund, 1985; Freund & Hummelsheim, 1985). Derartige motorische Ausfälle lassen sich allgemein betrachtet als eine Beeinträchtigung der Sequenzierungsleistung im Sinne einer gestörten Zusammenführung und zeitlichen Abstimmung verschiedener einzelner Bewegungen innerhalb einer (beidseitigen) Gesamtbewegung beschreiben (Freund, 1985, 1990; Halsband, Ito, Tanji und Freund, 1993). Auch früher wurde bereits in Zusammenhang mit einer prämotorischen Läsion eine Auflösung der seriell organisierten Bewegungen im Sinne eines Verlusts der „Bewegungsmelodie“ berichtet (Derouesné, 1973; Lurija, 1966). Dabei unterscheidet sich die Qualität dieser Sequenzierungsdefizite hinsichtlich der Lage der prämotorischen Läsion. Umfasst eine prämotorische Läsion den dorsolateralen prämotorischen Kortex, so hat dies Auswirkungen auf sensorisch geleitete (externale) sequentielle Bewegungen (Halsband & Freund, 1990; Halsband et al., 1993, 2001). Eine Läsion innerhalb der supplementär-motorischen Area beeinträchtigt hingegen eher die internal geleiteten (gedächtnisgestützten) sequentiellen Bewegungen, bei denen oft die Koordination mehrerer Glieder beteiligt ist (Dick, Benecke, Rothwell, Day und Marsden, 1986; Lepage et al., 1999). Entsprechend führen diese Befunde zu der Annahme einer funktionellen Trennung zwischen external und internal geleiteter Sequenzierung innerhalb des lateralen und des medialen prämotorischen Kortex (Mushiake et al., 1991; siehe Abschnitt 1.2.2).



Beeinträchtigungen in der Sequenzierungsleistung bei der Planung und Ausführung willentlicher Handlungen sind ein wichtiger Hinweis auf eine Apraxie, wenngleich angenommen wird, dass diese Störung eher bei komplexen sequentiellen Handlungen ausgeprägt ist und ein Sequenzierungsdefizit in erster Linie auf eine fehlerhafte Auswahl der Bewegungen, auf eine Beeinträchtigung in der Verlagerung der motorischen Aufmerksamkeit oder auf eine gestörte Verarbeitung der handlungsbezogenen zeitlichen Information zurückzuführen wäre (Weiss, Rahbari, Hesse und Fink, 2008). Eine Apraxie ist oft auf eine Schädigung entweder parietaler oder prämotorischer Regionen zurückzuführen (Harrington & Haaland, 1992; Liepmann, 1920) und kommt in verschiedenen Untertypen zum Ausdruck (siehe Überblicksarbeiten zum Beispiel Brown, 1972; Heilman & Gonzalez-Rothi, 1993; Heilman, Watson und Gonzalez-Rothi, 1998; oder deutschsprachig von Platz, 2005), wie beispielsweise die glied-kinetische Apraxie (Freund, 1985), die ideatorische Apraxie (Poeck & Lehmkuhl, 1980a, 1980b), die ideomotorische Apraxie (Basso, Capitani, Della Sala, Laiacina und Spinnler, 1987a, 1987b; Kimura, 1982; Motomura, Seo, Asaba und Sakai, 1989; Rushworth, Nixon, Renowden, Wade und Passingham, 1997) oder auch die Sprechapraxie (Darley, Aronson und Brown, 1969).

Unter der Voraussetzung, dass die dargestellte Sicht korrekt ist, und die apraktischen motorischen Sequenzierungsdefizite infolge einer Läsion auftreten, die auf den prämotorischen Kortex begrenzt ist (und nicht den MI betrifft), liegt es nahe, diese auf eine Beeinträchtigung der sequentiellen Repräsentation oder Verarbeitung zurückzuführen statt auf Defizite der motorischen Leistung an sich (Schubotz, 2004). Dies wurde in der im Abschnitt 3.2.2 berichteten Patientenstudie untersucht (Schubotz et al., 2004). Mit einer nicht-motorischen seriellen Prädiktionsaufgabe wurde die perzeptuelle Sequenzierungsleistung von einer Patientengruppe (neben anderen neurologischen Patientengruppen) mit lateral-prämotorischen Läsionen, deren Überlagerungen eine maximale Überlappung innerhalb des ventrolateralen prämotorischen Kortex zeigten, sowie einer entsprechenden gesunden Kontrollgruppe erhoben. Im Vergleich zu der Kontrollgruppe zeigten die prämotorischen Patienten eine spezifische Beeinträchtigung der Verhaltensleistung in der seriellen Prädiktionsaufgabe, d.h. in der perzeptuellen Verarbeitung von geordneten Reizen, während die Verhaltensleistung in der nicht-sequentiellen Kontrollaufgabe unbeeinträchtigt war (Abbildung 3.2).

### 5.1.1 Hypothesen für das bewegungsrelatierte Experiment

- Die in Kapitel 4 berichtete fMRT-Studie untersuchte mit einer Bewegungsbeobachtungsaufgabe die neuronalen Korrelate für die aufmerksame Beobachtung von distaler, proximaler und axialer Bewegung (Sakreida, Schubotz, Wolfensteller und von Cramon, 2005). Die dominanten Aktivierungszentren lagen innerhalb des ventrolateralen prämotorischen Kortex für die Beobachtung von distaler Bewegung, innerhalb des dorsolateralen prämotorischen Kortex für die Beobachtung von proximaler Bewegung und innerhalb des medialen prämotorischen Kortex (supplementär-motorische Area) für die Beobachtung von axialer Bewegung. Demnach konnte angenommen werden, dass Patienten mit einer relativ umgrenzten Läsion des ventrolateralen prämotorischen Kortex, verglichen mit gesunden Kontrollprobanden, eine *spezifisch beeinträchtigte Verhaltensleitung während der Beobachtung von distaler Bewegung* zeigen, während die Beobachtung von proximaler und axialer Bewegung keine Unterschiede zwischen der Patienten- und Kontrollgruppe zeigen sollte. Diese Hypothese würde sich durch eine Interaktion zwischen den Faktoren BEWEGUNGSKLASSE und GRUPPE bestätigt finden.
- Vor dem Hintergrund möglicher motorischer Beeinträchtigungen, die Patienten mit einer prämotorischen Läsion im chronischen Stadium aufweisen, stellte sich auch die Frage nach der Möglichkeit, mit einer Aufgabe, die keine motorische Ausführung der Bewegung, sondern die perzeptuelle Verarbeitung der bewegungsrelatierten Reize erforderte, und die zudem einen alltagsnahen Charakter aufweist, eine hochtrainierte und somit wahrscheinlich weitestgehend kompensierte prämotorische Funktion darzustellen. Wäre diese prämotorische Funktion der perzeptuellen Verarbeitung motorischer Informationen bei den Patienten bereits gut trainiert, konnte auch angenommen werden, dass Patienten, verglichen mit gesunden Kontrollprobanden, *keine beeinträchtigte Verhaltensleitung in der Bewegungsbeobachtung* zeigen (kein Haupteffekt GRUPPE und keine Interaktion zwischen den Faktoren BEWEGUNGSKLASSE und GRUPPE).

### 5.1.2 Hypothesen für das abstrakte Sequenzexperiment

Das abstrakte Sequenzexperiment verwendete eine visuelle serielle Prädiktion-saufgabe zur Manipulation verschiedener zeitlicher Reizdarbietungen. In drei Bedingungen wurden die Reize der Sequenz entweder zeitlich strukturiert

(Chunking<sup>12</sup>-Bedingung), zeitlich gleichmäßig strukturiert (Isochron-Bedingung) oder zeitlich unstrukturiert (Zufall-Bedingung) dargeboten, wobei aber nur die allgemeine sequenzielle Information und nicht die zeitliche Struktur beachtet werden musste.

- Da in einer früheren Patientenstudie (Schubotz et al., 2004) eine Beeinträchtigung in der perzeptuellen Verarbeitung von abstrakten Sequenzen bei ventrolateral-prämotorischen Patienten gezeigt wurde, konnte auch für dieses Paradigma ein *generelles Defizit in der Verhaltensleistung* der ventrolateral-prämotorischen Patienten verglichen mit den gesunden Kontrollprobanden angenommen werden (Haupteffekt GRUPPE). Zudem wurden in diesem Experiment nicht wie im bewegungsrelatierten Experiment konkrete Reize, sondern abstrakte neuartige Reize präsentiert, die keinen Alltagsbezug erkennen lassen. Somit konnte auch nicht erwartet werden, dass sich durch die Verhaltensleistung der Patienten eine trainierte prämotorische Funktion darstellt.
- In Hinsicht auf die zeitliche Manipulation durch die strukturierte, die gleichmäßig strukturierte und die unstrukturierte Reizdarbietung wurde zusätzlich eine Interaktion zwischen den Faktoren ZEITSTRUKTUR und GRUPPE erwartet. Der Gruppenunterschied zwischen den ventrolateral-prämotorischen Patienten und den gesunden Kontrollprobanden sollte in einer *spezifisch beeinträchtigten Verhaltensleistung* der Patienten *in der Zufall-Bedingung* bestehen, mit einem signifikant größeren Einbruch in der Verhaltensleistung der Patienten im Vergleich zu den Kontrollprobanden (Interaktion). Darüber hinaus wurde die Frage geprüft, ob die Chunking-Bedingung gegenüber der Isochron-Darbietung für die Patienten zu einer verbesserten Verhaltensleistung führt, was die Interaktion noch unterstützen würde. In einer Pilotstudie, die aber nicht in dieser Arbeit dargestellt wurde, konnten die gesunden jungen Versuchsteilnehmer die zeitlich strukturierte Bedingung im Vergleich zu der zeitlich gleichmäßig strukturierten Bedingung zwar nicht mit weniger Fehlern, aber schneller bearbeiten.

---

<sup>12</sup> Chunking kann als Aufteilen und Zusammenfassen von Informationseinheiten übersetzt werden.

## 5.2 Methode

### 5.2.1 Versuchsteilnehmer

An dem abstrakten Sequenzexperiment nahmen acht Patienten (zwei Frauen und sechs Männer) im Alter von 29-63 Jahren (mittleres Alter 45,1 Jahre) teil. Das bewegungsrelatierte Experiment fand aus organisatorischen Gründen zeitlich nach dem abstrakten Sequenzexperiment statt. Zusätzlich zu den acht Patienten des abstrakten Sequenzexperiments nahmen sechs weitere Patienten teil. Die 14 Patienten (fünf Frauen und neun Männer) waren zum Zeitpunkt der Testung im Mittel 47,8 Jahre alt (Altersbereich 23-67 Jahre). Für jeden Patienten wurde als Kontrolle ein in Geschlecht, Alter, Bildung und Händigkeit entsprechender Proband untersucht.

Die Händigkeit wurde mittels des Oldfield-Händigkeits-Fragebogen (Oldfield, 1971) bestimmt. Alle Versuchsteilnehmer hatten eine normale oder korrigierte Sehschärfe. Alle Patienten gaben vor der Teilnahme ihr schriftliches Einverständnis zur Untersuchung ab, und der Teilnahmeaufwand wurde durch ein Entgelt entschädigt. Die experimentellen Richtlinien waren durch den örtlichen Ethikrat der Universität Leipzig genehmigt. Die Daten wurden anonym behandelt.

Während des abstrakten Sequenzexperiments wurden die Aktionsströme des Gehirns mit der Elektroenzephalographie (EEG) aufgezeichnet. Die EEG-Daten werden in dieser Arbeit nicht dargestellt (Kotz et al., in Vorbereitung).

In Tabelle 5.1 sind die demographischen Daten aller untersuchten Patienten sowie deren Läsionscharakteristiken aufgelistet. Alle Patienten waren in einem chronischen Status. Die Patienten des bewegungsrelatierten Experiments wiesen eine durchschnittliche Zeit seit der Läsion von 51,1 Monaten auf und die Patienten des abstrakten Sequenzexperiments eine durchschnittliche Zeit seit der Läsion von 33,1 Monaten. Die Lokalisation der Läsion wurde durch  $T_1$ -gewichtete anatomische MRT-Bilder bestimmt, die in Abbildung 5.1 für jeden Patienten dargestellt sind.

Tabelle 5.1: Demographische und klinische Daten der ventrolateral-prämotorischen Patienten.

P	G	A(J)	Z(M)	SL	Ätiologie	Beschreibung der Läsion
1	M	43/45	80/96	L	AVM	frontolateral
2	M	63/65	48/64	L	MTI	frontolateral
3	M	29/30	30/49	L	MTI	frontolateral, Insel
4	M	35/36	29/45	L	MTI	frontolateral
5	M	53/54	22/37	L	MTI	frontotemporal, Insel
6	W	48/49	10/26	R	SAB (Aneurysma)	frontolateral, orbitofrontal
7	W	42/44	35/52	R	Vaskulitis	frontolateral, parietookzipital
8	M	48/50	11/21	L	septischer Hirninfarkt	frontolateral, Insel, orbitofrontal
9	M	-/67	-/50	L	SHT	frontolateral
10	W	-/23	-/69	L	MTI	frontotemporal, Insel
11	W	-/47	-/92	L	GZI ( <i>anterior-media</i> )	frontolateral
12	M	-/65	-/54	L	MTI	frontolateral
13	M	-/49	-/33	L	MTI	frontolateral
14	W	-/46	-/28	L	MTI nach SAB	frontolateral, Insel

Abkürzungen: A(J) = Alter zur Testung (Jahre), AVM = arteriovenöse Gefäßmissbildung, G = Geschlecht, GZI = Grenzzoneninfarkt an der vorderen und mittleren zerebralen Hirnarterie, L = links, M = männlich, MTI = Mediateilinfarkt (Infarkt der mittleren zerebralen Hirnarterie), P = Patienten-Nummer, R = rechts, SAB = Subarachnoidalblutung, SHT = Schädelhirntrauma, SL = Seite der Läsion, W = weiblich, Z(M) = Zeit seit der Läsion (Monate).

Bemerkung: Die Angaben *Alter zur Testung* und *Zeit seit der Läsion* beziehen sich zuerst auf den Zeitpunkt des abstrakten Sequenzexperiments, die zweiten Angaben bezeichnen den Zeitpunkt des bewegungsrelatierten Experiments.

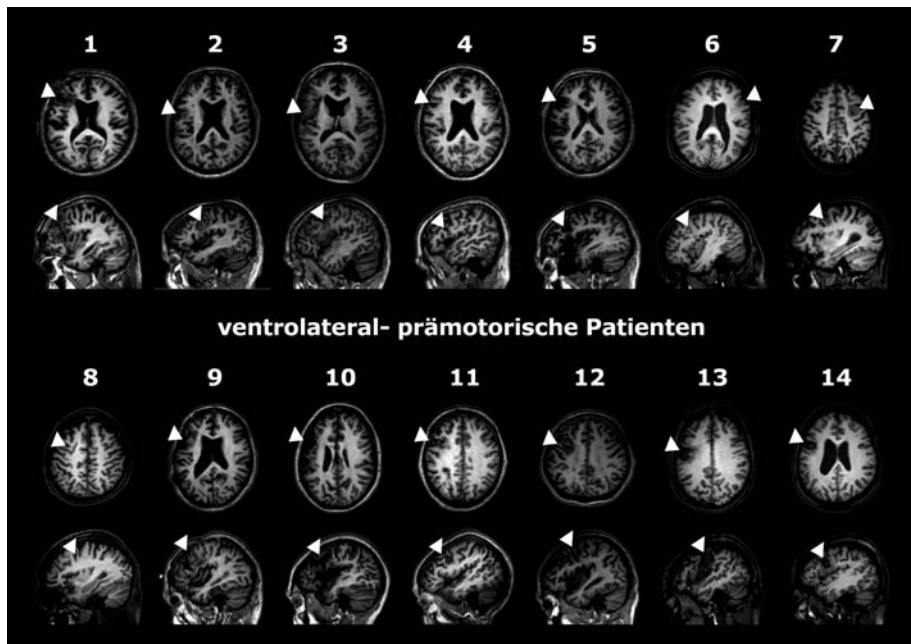


Abbildung 5.1: Repräsentative axiale und sagittale Schnitte der  $T_1$ -gewichteten anatomischen MRT-Bilder für jeden ventrolateral-prämotorischen Patienten. Die axialen Schnitte umfassen die  $z$ -Ebene des Koordinatensystem nach Talairach und Tournoux (1988) zwischen 10 und 45. Die sagittalen Schnitte liegen innerhalb der  $x$ -Ebene zwischen -30 und -45 auf der linken Hemisphäre beziehungsweise zwischen 30 und 45 auf der rechten Hemisphäre. Die Nummern entsprechen den Patienten-Nummern aus der Tabelle 5.1. Die Lage der Läsion im Gehirn ist durch ein kleines Dreieck markiert.

## 5.2.2 Material und Aufgabe

### Bewegungsrelatiertes Experiment

Es wurde die bereits in Kapitel 3 (Abschnitt 3.2.2) beschriebene nicht-motorische Bewegungsbeobachtungsaufgabe verwendet, bei der sich wiederholende Bewegungssequenzen von distalen, proximalen und axialen Körperteilen auf deren Geschwindigkeit hin zu überwachen waren.

### Abstraktes Sequenzexperiment

Das Experiment wurde mit der Software „ERTS“ (BeriSoft Cooperation; Frankfurt, Deutschland; <http://www.erts.de/>) programmiert.

Eine visuelle serielle Prädiktionsaufgabe (Abbildung 5.2) kam zur Anwendung, bei der in drei Bedingungen verschiedene zeitliche Darbietungen der Reize

manipuliert wurden (siehe Abschnitt 5.1.2: die Chunking (C)-Bedingung, die Isochron (I)-Bedingung und die Zufall (Z)-Bedingung. Pro Bedingung wurden 96 Durchgänge in pseudorandomisierter Reihenfolge präsentiert.

Die visuelle Darbietung bestand aus drei blau-gelben Kreisobjekten mit einem Durchmesser von 64 Millimeter, 31 Millimeter und 14 Millimeter. Damit unterschieden sich die Flächeninhalte zwischen den Größen um ca. 75% und die Größenunterschiede waren problemlos wahrzunehmen. Auf dem Computerbildschirm wurde jeweils ein Objekt in der Mitte vor einem grauen Hintergrund gezeigt. In einem Durchgang wurden zwölf aufeinander folgende Bilder präsentiert. Die ersten drei Bilder bildeten hinsichtlich der Reihenfolge ihrer Objektgrößen (eine Kombination der drei Kreisgrößen) das Muster, das sich weitere drei Male wiederholte. Im Ablauf des Durchgangs entstand durch diese Darbietung der Eindruck einer regelmäßig pulsierenden Objektbewegung. Die Bilder wurden für 250 Millisekunden, 375 Millisekunden, 500 Millisekunden, 750 Millisekunden, oder 1000 Millisekunden (durchschnittlich 575 Millisekunden) präsentiert. Während in der I-Bedingung die Präsentationsdauer für alle 12 Bilder 500 Millisekunden war, gab es in der C-Bedingung ein festes Muster der Präsentationsdauern (250 Millisekunden – 250 Millisekunden – 1000 Millisekunden – 250 Millisekunden – 250 Millisekunden – 1000 Millisekunden – ...), das über die Wiederholungen hinweg konstant blieb. In der Z-Bedingung wurde eine zeitliche Unregelmäßigkeit dergestalt manipuliert, dass die Bilddauern zufällig präsentiert wurden und keinem Muster entsprachen (zum Beispiel 500 Millisekunden – 750 Millisekunden – 375 Millisekunden – 1000 Millisekunden – 750 Millisekunden – 250 Millisekunden – ...). In jeder Bedingung enthielt die Hälfte der Durchgänge in der letzten Sequenz eine vom Muster abweichende Objektreihenfolge. Die Versuchsteilnehmer mussten die Wiederholungen des Musters der Objektgrößen aufmerksam verfolgen, unabhängig von den Dauern der Bildpräsentation, und anschließend durch eine Wahlreaktion mit einem Tastendruck anzeigen, ob eine abweichende Sequenz am Ende des Durchgangs enthalten war oder nicht (linke Taste = abweichende Sequenz enthalten, rechte Taste = keine abweichende Sequenz enthalten). Die Patienten durften mit ihrer unbeeinträchtigten oder bevorzugten Hand antworten und den Kontrollprobanden stand die Wahl der Antworthand ebenfalls frei.

In jedem Durchgang dauerte die Bildpräsentation sechs Sekunden, auf die eine verzögerte Antwortphase folgte (eine Sekunde Verzögerung – zwei Sekunden Antwortzeit), die durch die Reaktion des Versuchsteilnehmers abgebrochen wurde. Somit dauerte ein Durchgang maximal neun Sekunden und die Pause zwischen den Durchgängen betrug zwei Sekunden. Das Experiment hatte eine Länge

von ca. 43 Minuten und wurde ca. alle sieben Minuten für eine Erholungspause unterbrochen.

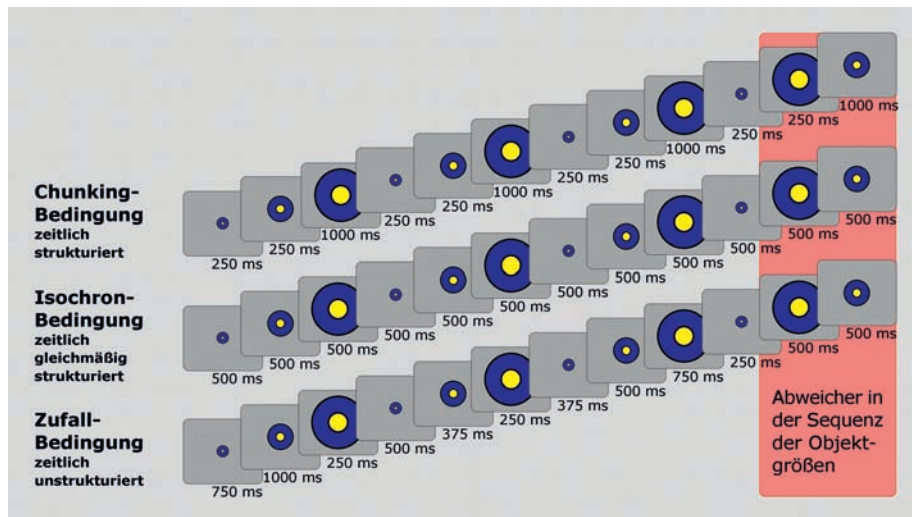


Abbildung 5.2: Beispielhafter Durchgang für jede Bedingung des abstrakten Sequenzexperimentes (Verhaltensexperiment 2). Unter jedem Bild ist dessen Präsentationszeit (in Millisekunden) angegeben. Am Ende des Durchgangs ist eine vom Muster abweichende Sequenz dargestellt. Unmittelbar nach der Reizpräsentation mussten die Versuchsteilnehmer mittels Tastendruck anzeigen, ob der Durchgang solch eine abweichende Sequenz enthielt oder nicht.

### 5.2.3 Ablauf der Untersuchung

Die Versuchsteilnehmer lasen zunächst eine schriftliche Aufgabeninstruktion, die dann nochmals mit der Versuchsleiterin besprochen wurde. Anschließend wurde die Aufgabe am Computer geübt. Während des Experimentes saßen die Versuchsteilnehmer in etwa einem Meter Abstand vor dem Computerbildschirm. Zeige- und Mittelfinger ihrer bevorzugten Hand lagen auf den Antworttasten. Das Experiment konnte zu jeder Zeit unterbrochen werden, wenn die Patienten es wünschten, und wurde fortwährend durch die Versuchsleiterin beaufsichtigt.

## 5.3 Ergebnisse

Die Aufbereitung der Protokolldateien erfolgte mittels der Software SAS (Version 8.02), sowie im Falle des bewegungsrelatierten Experimentes durch ein vorheriges PERL-Skript. Die statistische Auswertung wurde mit der Software SPSS (Version 11.0.1) durchgeführt. Die individuelle Verhaltensleistung wurde durch



die prozentuale Rate der Beobachtungsfehler je Bedingung und die gemittelte Reaktionszeiten je Bedingung erhoben.

### 5.3.1 Bewegungsrelatiertes Experiment

Die Abbildung 5.3 zeigt die über die Gruppe der ventrolateral-prämotorischen Patienten und der Kontrollprobanden gemittelten Fehlerraten und Reaktionszeiten in den einzelnen experimentellen Bedingungen. Da die Fehlerraten und Reaktionszeiten in den beiden Gruppen und in den einzelnen Bedingungen nach dem Kolmogorov-Smirnov Test normal verteilt waren (mit Ausnahme einer signifikanten Abweichung von der Normalverteilung in der axialen Bedingung der Kontrollgruppe), wurden zwei Varianzanalysen mit Messwiederholung mit dem dreifach gestuften Innersubjektfaktor BEWEGUNGSKLASSE (distal, proximal, axial) und dem zweifach gestuften Zwischensubjektfaktor GRUPPE (Patienten, Kontrollprobanden) gerechnet.

Für die Fehlerraten wurde neben einem signifikanten Haupteffekt BEWEGUNGSKLASSE ( $F_{(2,52)} = 18,2; p < 0,001$ ) kein Haupteffekt GRUPPE ( $F_{(1,26)} = 0,0; p = 0,887$ ) sowie keine Interaktion zwischen den Faktoren BEWEGUNGSKLASSE und GRUPPE ( $F_{(2,52)} = 0,9; p = 0,419$ ) errechnet. Für die Reaktionszeiten zeigte sich neben einem signifikanten Haupteffekt BEWEGUNGSKLASSE ( $F_{(2,52)} = 40,7; p < 0,001$ ) kein Haupteffekt GRUPPE ( $F_{(1,26)} = 2,3; p = 0,142$ ) aber eine signifikante Interaktion zwischen den Faktoren BEWEGUNGSKLASSE und GRUPPE ( $F_{(2,52)} = 3,8; p = 0,029$ ).

Bei der Auflösung der signifikanten Effekte wurde zum Schutz gegen falsch-positive Ergebnisse durch die Anwendung der Bonferroni-Korrektur für multiple Vergleiche (hier jeweils drei) das Signifikanzniveau für post-hoc  $t$ -Tests auf  $p = 0,05$  (entsprechend eines unkorrigierten  $p = 0,016$ ) angepasst.

Drei  $t$ -Tests bei gepaarten Stichproben ergaben generell höhere Fehlerraten für die distale Bedingung sowohl im Vergleich zu der proximalen Bedingung ( $t_{(27)} = 5,2; p < 0,001$ ) als auch im Vergleich zu der axialen Bedingung ( $t_{(27)} = 4,7; p < 0,001$ ), während sich Fehlerraten zwischen der proximalen und axialen Bedingung nicht unterschieden ( $t_{(27)} = 0,3; p = 0,781$ ).

Zur Auflösung der signifikanten Interaktion zwischen den Faktoren BEWEGUNGSKLASSE und GRUPPE bei den Reaktionszeiten wurden in jeder Gruppe drei  $t$ -Tests bei gepaarten Stichproben gerechnet. Die Reaktionszeiten für die distale Bedingung waren bei den ventrolateral-prämotorischen Patienten signifikant kürzer als für die proximale Bedingung ( $t_{(13)} = 4,8; p < 0,001$ ), während

dieser Vergleich bei den Kontrollprobanden nicht die korrigierte Signifikanzschwelle erreichte ( $t_{(13)} = 2,5$ ;  $p = 0,027$ ). In beiden Gruppen waren aber die Reaktionszeiten der distalen Bedingung signifikant kürzer als jene der axialen Bedingung (Patienten:  $t_{(13)} = 6,2$ ;  $p < 0,001$ ; Kontrollprobanden:  $t_{(13)} = 4,6$ ;  $p = 0,001$ ). Ebenso waren in beiden Gruppen die Reaktionszeiten der proximalen Bedingung signifikant kürzer als jene der axialen Bedingung (Patienten:  $t_{(13)} = 3,0$ ;  $p = 0,010$ ; Kontrollprobanden:  $t_{(13)} = 3,7$ ;  $p = 0,003$ ). In allen drei Bedingungen errechneten  $t$ -Tests bei unabhängigen Stichproben keinen Gruppenunterschied zwischen der Gruppe der ventrolateral-prämotorischen Patienten und der Kontrollgruppe (distal:  $t_{(26)} = 0,9$ ;  $p = 0,378$ ; proximal:  $t_{(26)} = 1,8$ ;  $p = 0,084$ ; axial:  $t_{(26)} = 1,7$ ;  $p = 0,093$ ), wenn auch der Gruppenvergleich in der proximalen und axialen Bedingung auf einen marginalen Unterschied hinwies.

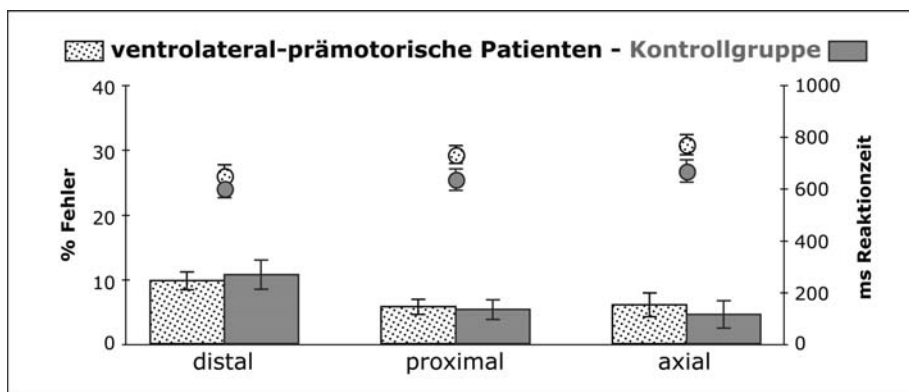


Abbildung 5.3: Verhaltensexperiment 1. Leistung der ventrolateral-prämotorischen Patienten (schwarz gepunktet) und der Kontrollprobanden (grau). Die Säulen zeigen die gruppen-gemittelte prozentuale Rate der Beobachtungsfehler (% Fehler) und die Punkte zeigen die gruppen-gemittelten Reaktionszeiten in Millisekunden (ms Reaktionszeit) für die experimentellen Bedingungen der distalen, proximalen und axialen Bewegungsklasse.

### 5.3.2 Abstraktes Sequenzexperiment

Die Abbildung 5.4 zeigt die über die Gruppe der ventrolateral-prämotorischen Patienten und der Kontrollprobanden gemittelten Fehlerraten und Reaktionszeiten in den experimentellen Bedingungen der zeitlich strukturierten Reizdarbietung (Chunking), der zeitlich gleichmäßig strukturierten Reizdarbietung (Isochron) und der zeitlich unstrukturierten Reizdarbietung (Zufall). Da die Fehlerraten und Reaktionszeiten in den beiden Gruppen und in den einzelnen Bedingungen nach dem Kolmogorov-Smirnov Test normal verteilt waren, wurden zwei Varianz-

analysen mit Messwiederholung mit dem dreifach gestuften Innersubjektfaktor ZEITSTRUKTUR (Chunking, Isochron, Zufall) und dem zweifach gestuften Zwischensubjektfaktor GRUPPE (Patienten, Kontrollprobanden) gerechnet.

Sowohl für die Fehlerraten als auch für die Reaktionszeiten zeigte sich neben einem signifikanten Haupteffekt ZEITSTRUKTUR (Fehlerraten:  $F_{(2,28)} = 12,7$ ;  $p < 0,001$ ; Reaktionszeiten:  $F_{(2,28)} = 35,2$ ;  $p < 0,001$ ) ein Haupteffekt GRUPPE (Fehlerraten:  $F_{(1,14)} = 21,9$ ;  $p < 0,001$ ; Reaktionszeiten:  $F_{(1,14)} = 7,5$ ;  $p = 0,016$ ) aber keine Interaktion zwischen den Faktoren ZEITSTRUKTUR und GRUPPE (Fehlerraten:  $F_{(2,28)} = 0,0$ ;  $p = 0,995$ ; Reaktionszeiten:  $F_{(2,28)} = 0,5$ ;  $p = 0,637$ ).

Bei der Auflösung der signifikanten Effekte wurde zum Schutz gegen falsch-positive Ergebnisse durch die Anwendung der Bonferroni-Korrektur für multiple Vergleiche (hier jeweils drei) das Signifikanzniveau für post-hoc  $t$ -Tests auf  $p = 0,05$  (entsprechend eines unkorrigierten  $p = 0,016$ ) angepasst.

Bei den Fehlerraten errechneten  $t$ -Tests bei unabhängigen Stichproben in allen drei Bedingungen für die ventrolateral-prämotorischen Patienten signifikant höhere Fehlerraten als in der Kontrollgruppe (Chunking:  $t_{(14)} = 4,5$ ;  $p = 0,002$ ; Isochron:  $t_{(14)} = 4,0$ ;  $p = 0,001$ ; Zufall:  $t_{(14)} = 4,3$ ;  $p = 0,001$ ). Bei den Reaktionszeiten erreichten die Differenzen zwischen den beiden Gruppen in der Chunking-Bedingung ( $t_{(14)} = 2,5$ ;  $p = 0,024$ ) und in der Isochron-Bedingung ( $t_{(14)} = 2,5$ ;  $p = 0,024$ ) nicht die korrigierte Signifikanz-Schwelle, während die ventrolateral-prämotorischen Patienten in der Zufall-Bedingung signifikant langsamer reagierten als die Kontrollgruppe ( $t_{(14)} = 2,9$ ;  $p = 0,012$ ).

Die Differenzen der Fehlerraten zwischen den Bedingungen erreichten bei den Vergleichen ( $t$ -Tests bei gepaarten Stichproben) innerhalb der Kontrollgruppe nicht die korrigierte Signifikanz-Schwelle (Chunking *gleich viele Fehler wie* Isochron:  $t_{(7)} = 2,0$ ;  $p = 0,087$ ; Isochron *gleich viele Fehler wie* Zufall:  $t_{(7)} = 2,3$ ;  $p = 0,059$ ; Chunking *gleich viele Fehler wie* Zufall:  $t_{(7)} = 2,6$ ;  $p = 0,038$ ), wobei die Chunking-Bedingung tendenziell leichter als die Zufall-Bedingung war. Bei den ventrolateral-prämotorischen Patienten wurde bei diesem Vergleich ein signifikanter Unterscheid errechnet (Chunking *weniger Fehler als* Zufall:  $t_{(7)} = 5,2$ ;  $p = 0,001$ ) während die anderen Vergleiche der Bedingungen ebenso nicht die korrigierte Signifikanz-Schwelle erreichten (Chunking *gleich viele Fehler wie* Isochron:  $t_{(7)} = 1,3$ ;  $p = 0,236$ ; Isochron *gleich viele Fehler wie* Zufall:  $t_{(7)} = 2,3$ ;  $p = 0,057$ ). Bei den Reaktionszeiten zeigten beiden Gruppen das gleiche Muster. In der Chunking-Bedingung waren die Reaktionszeiten signifikant kürzer als in der Isochron-Bedingung (Patienten:  $t_{(7)} = 3,3$ ;  $p = 0,013$ ; Kontrollprobanden:  $t_{(7)} = 4,5$ ;  $p = 0,003$ ) und als in der Zufall-Bedingung (Patienten:  $t_{(7)} = 6,0$ ;  $p = 0,001$ ;

Kontrollprobanden:  $t_{(7)} = 7,2$ ;  $p < 0,001$ ). Die Reaktionszeiten der Isochron-Bedingung und der Zufall-Bedingung unterschieden sich in beiden Gruppen nicht (Patienten:  $t_{(7)} = 1,1$ ;  $p = 0,295$ ; Kontrollprobanden:  $t_{(7)} = 0,9$ ;  $p = 0,436$ ).

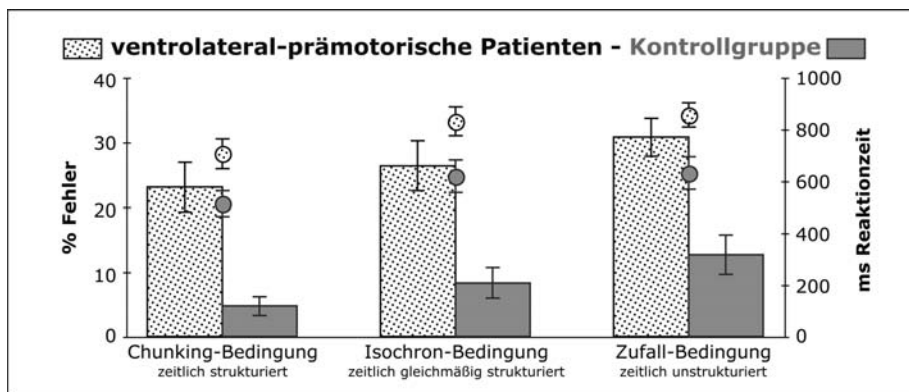


Abbildung 5.4: Verhaltensexperiment 2. Leistung der ventrolateral-prämotorischen Patienten (schwarz gepunktet) und der Kontrollprobanden (grau). Die Säulen zeigen die gruppen-gemittelte prozentuale Rate der Beobachtungsfehler (% Fehler) und die Punkte zeigen die gruppen-gemittelten Reaktionszeiten in Millisekunden (ms Reaktionszeit) für die experimentellen Bedingungen Chunking, Isochron und Zufall, mit denen verschiedene zeitliche Darbietungen der Reize manipuliert wurden.

## 5.4 Diskussion

In den zwei dargestellten Experimenten wurde die Verhaltensleistung von neurologischen Patienten mit einer relativ umgrenzten Schädigung des ventrolateralen prämotorischen Kortex im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden untersucht. In beiden Experimenten kamen nicht-motorische Sequenz-Paradigmen zur Anwendung. Da die Aufgabe beider Experimente in der aufmerksamen Beobachtung des geordneten Reizmaterials bestand, waren – bis auf eine Reaktion per Tastendruck am Ende von jedem Durchgang – keine motorischen Anforderungen gegeben.

Damit sind diese Experimente neben der bereits dargestellten früheren Patientenstudie (Schubotz et al., 2004) die ersten, die die Verhaltensleistung von Patienten nach einer Schädigung des prämotorischen Kortex mit perzeptuellen Aufgaben testeten. Bisherige Untersuchungen berichteten ausschließlich Verhaltensdefizite prämotorischer Patienten bei der Bearbeitung von Aufgaben, die die Ausführung motorischer Bewegungen erforderten (Freund &

Hummelsheim, 1984, 1985; Halsband & Freund, 1990; Halsband et al., 1993, 2001). Vor dem Hintergrund möglicher motorischer Beeinträchtigungen, die Patienten mit einer prämotorischen Läsion im chronischen Stadium aufweisen, steht die Anwendung perzeptueller Aufgaben zur Untersuchung der prämotorischen Funktionen im klaren Vorteil gegenüber den verbreiteten motorischen Aufgaben. Die dargestellten Experimente erlaubten es demnach, die kognitive Sequenzierungsleistung unabhängig von der Bewegungsfähigkeit der Patienten zu untersuchen. Darüber hinaus konnte ein kognitiv-sequentielles Defizit isoliert von der motorisch-sequentuellen Störung, die bereits früh in Verbindung mit einer prämotorischen Läsion berichtet wurde (Derouesné, 1973; Lurija, 1966), dargestellt werden (*Dekonfundierung*). Vergleichbar ist es Shimodozono et al. (2006) gelungen, bei einer Aufgabe, die eine verzögerte motorische Reaktion erforderte, nacheinander ablaufende Verarbeitungsschritte getrennt aufzuzeigen. So gaben die Verhaltensdaten einer Patientenstudie Aufschluss über den Prozess der perzeptuellen Reizentdeckung, der prämotorisch gesteuerten Bewegungsanregung und der reinen motorischen Bewegungsausführung. Auf der Grundlage dieser Daten führen die Autoren die Defizite linksseitig ausgeführter Bewegung bei Patienten mit einer rechtshemisphärischen Läsion und einer einseitig räumlichen Vernachlässigung (*neglect*) eher auf eine perzeptuelle Beeinträchtigung zurück als auf eine Störung der prämotorischen Funktion der Bewegungsanregung oder gar auf eine „reine“ motorische Störung.

Die in den Experimenten verwendeten Aufgaben waren zwar von struktureller Ähnlichkeit, insofern als die visuellen Reize sequenziell präsentiert wurden und somit eine Sequenzierungsleistung erforderlich war, unterschieden sich aber hinsichtlich der perzeptuellen Eigenschaften des Reizmaterials. Während das bewegungsrelatierte Experiment durch die anschaulichen Bewegungsabläufe der konkreten motorischen Ebene zuzuordnen war, stellten die im abstrakten Sequenzexperiment präsentierten Kreisgrößenabfolgen die abstrakte ungegenständliche Ebene dar und ließen keinen Alltagsbezug erkennen.

In dem bewegungsrelatierten Experiment bestand die Aufgabe der Versuchsteilnehmer darin, die wiederholte Bewegung distaler, proximaler und axialer Körperteile aufmerksam zu beobachten und anschließend zu entscheiden, ob das präsentierte Bewegungsmuster Abweichungen enthielt. Auf der Grundlage der dargestellten fMRT-Befunde in Kapitel 3 (Abschnitt 3.3.2, siehe Sakreida et al., 2005) konnte für die ventrolateral-prämotorischen Patienten verglichen mit den gesunden Kontrollprobanden ein spezifisches Verhaltensdefizit für die Beobachtung von distaler Bewegung angenommen werden, da das dominante

Aktivierungszentrum für distale Bewegungsbeobachtung innerhalb des ventrolateralen prämotorischen Kortex lag. Die Verhaltensleistung während der Beobachtung von proximaler und axialer Bewegung sollte hingegen keine Unterschiede zwischen der Patienten- und Kontrollgruppe zeigen. Diese Hypothese einer spezifischen Beeinträchtigung der ventrolateral-prämotorischen Patienten konnte nicht bestätigt werden. Die Fehlerraten waren zwar in der distalen Bedingung im Vergleich zu den beiden anderen Bedingungen höher, dies war aber generell, d.h. in beiden Gruppen der Fall. Hingegen reagierten die ventrolateral-prämotorischen Patienten in der distalen Bedingung signifikant schneller als in den beiden anderen Bedingungen, während dieser Effekt in der Kontrollgruppe nicht die korrigierte Signifikanz-Schwelle erreichte. Ein Gruppenunterschied wurde jedoch nicht signifikant. Dieser Befund deckt sich mit den Verhaltensdaten der fMRT-Studie (Kapitel 3, Abschnitt 3.3.1, siehe Sakreida et al., 2005) und kann daher nicht als bedeutsam interpretiert werden.

Folglich führt eine chronische Läsion, die den ventrolateralen prämotorischen Kortex betrifft, nicht zu einem Verhaltensdefizit in der Wahrnehmung von distaler Bewegung. Immerhin ist nicht auszuschließen, dass es bei diesen Patienten ein im akuten Stadium bestehendes Defizit in der perzeptuellen Verarbeitung motorischer Informationen gab, das zum Zeitpunkt der Untersuchung bereits kompensiert war.

Die Wiedererlangung der motorischen Funktionen nach einem Schlaganfall innerhalb der funktionsrelevanten Gehirnareale beansprucht sowohl homologe Kortexareale der anderen Hemisphäre (vor allem im akuten Stadium) als auch das verschonte sensomotorische Netzwerk der geschädigten Hemisphäre, das im chronischen Stadium und nach therapeutischen Maßnahmen an der paretischen Körperseite typischerweise eine gesteigerte Aktivität zeigt (siehe Überblicksarbeiten beispielsweise Bütetisch, Kleiser und Seitz, 2006; Calautti & Baron, 2003; Ward, 2004, 2005).

Auch die bloße Vorstellung von motorischer Bewegung (*motor imagery*) ist für die funktionelle Neuorganisation von Bedeutung (Johnson-Frey, 2004; Lotze & Cohen, 2006; Sharma, Pomeroy und Baron, 2006). Bereits im akuten Stadium scheint ein Kompensationsmechanismus unwillkürlich zu greifen, und mehr noch in Verbindung mit therapeutischen Maßnahmen, die willentliche Bewegungen der Gliedmaßen betreffen (Butler & Page, 2006; Crosbie, McDonough, Gilmore und Wiggam, 2004; Page, Levine, Sisto und Johnston, 2001). Insofern die Vorstellung von Bewegung jene Gehirnregionen anregt, die bei der Planung und Kontrolle von Bewegung der gelähmten Gliedmaßen beteiligt sind (Weiss et al., 1994),

muss zweierlei angenommen werden: zum einen sich überlappende neurale Netzwerke für die Vorstellung und Ausführung von Bewegung (Lotze et al., 1999) und zum anderen die erhaltene Fähigkeit motorisch beeinträchtigter Patienten, sich Bewegungen vorzustellen, ohne diese ausführen zu können (Johnson, 2000; Johnson, Sprehn und Saykin, 2002; Johnson-Frey, 2004). In Bezug auf letztere Annahme lassen sich aber auch Einschränkungen finden. Beispielsweise ist bei Patienten nach einem Schlaganfall der Erfolg der Bewegungsvorstellung von der Leistung des Arbeitsgedächtnisses abhängig, also dem kurzzeitigen Halten und der Verarbeitung von visuellen und kinästhetischen Informationen (Malouin, Belleville, Richards, Desrosiers und Doyon, 2004). Auch zeigten Patienten nach einem Schlaganfall Schwierigkeiten, sich die Bewegung zeitlich gleichmäßig vorzustellen, was zu einer deutlicheren Verlangsamung in dieser Bedingung verglichen mit ausgeführter Bewegung führte (Malouin, Richards, Desrosiers und Doyon, 2004). Ebenso kann die Bewegungsvorstellung infolge einer Schädigung der Gehirnstrukturen beeinträchtigt sein, die diese Funktion unterstützen, wie beispielsweise das Kleinhirn (Battaglia et al., 2006; González, Rodríguez, Ramirez und Sabaté, 2005).

Bisher wurden nur wenige und zumeist Einzelfalluntersuchungen hinsichtlich der Erkennung und Verarbeitung von biologischer Bewegung<sup>13</sup> bei Patienten infolge einer Gehirnschädigung berichtet, die zudem teils widersprüchliche Ergebnisse aufzeigten. Indes stellten eine Vielzahl von bildgebenden Studien die bei dieser Funktion beteiligten Regionen im neurologisch gesunden Gehirn dar (Bonda, Petrides, Ostry und Evans, 1996; Grèzes et al., 2001; Grossman & Blake, 2002; Grossman et al., 2000; Saygin et al., 2004; Servos, Osu, Santi und Kawato, 2002; Peelen, Wiggett und Downing, 2006; Peuskens, Vanrie, Verfaillie und Orban, 2005; Vaina et al., 2001). Dennoch sind Patientenstudien ideal geeignet, um die wirklich notwendigen Gehirnareale zu erkennen (siehe auch Abschnitt 3.2.2). Entsprechend wurden bisher (wenn auch wenige) Patienten mit einer Schädigung innerhalb der relevanten Gehirnareale untersucht. Zwei Einzelfallstudien stellten Patienten mit beidseitigen Läsionen innerhalb des visuellen Kortex dar. Die Patienten wiesen zwar eine Störung der Verarbeitung motorischer Informationen auf der niedrigen Stufe auf (beispielsweise bei Aufgaben, die die Entdeckung von

---

<sup>13</sup> Biologische Bewegung wird zumeist mit der sogenannten Johansson-Darstellung gezeigt (Johansson, 1973), bei der die Bewegung des menschlichen Körpers durch einige helle Punkte präsentiert wird, die die Bewegungen der wichtigsten Gelenke beschreiben (*point-light biological motion*). Diese Aufgabe erfordert die genaue Aufschlüsselung der Richtung und Geschwindigkeit der sich bewegendenden Punkte, um die Bewegung zu erkennen.

Bewegung in einem Zufallsrauschen oder die Wahrnehmung der Geschwindigkeit einzelner sich bewegender Punkte erforderten), ihre Fähigkeit zur Erkennung biologischer Bewegung höherer Ordnung war aber erhalten (McLeod, Dittrich, Driver, Perrett und Zihl, 1996; Vaina, Lemay, Bienfang, Choi und Nakayama, 1990). Hingegen zeigten die Mehrzahl der untersuchten Patienten eine Beeinträchtigung in der Erkennung und Verarbeitung von biologischer Bewegung, wie beispielsweise die von Battelli, Cavanagh und Thornton (2003) dargestellten drei Patienten mit einer einseitigen Schädigung des parietalen Kortex, deren Fähigkeit der Verarbeitung motorischer Informationen auf der niedrigen Stufe in einer klassischen *form-from-motion task* (die Aufgabe testet die Fähigkeit der Wahrnehmung zweidimensionaler Formen aus sich bewegenden Punkten, siehe Battelli et al., 2001) im Vergleich unbeeinträchtigt war. Die Autoren vermuten folglich einen der Wahrnehmung von biologischer Bewegung zugrunde liegenden Prozess höherer Ordnung, der diese als bewegliche Muster beschreibt und an Aufmerksamkeitsprozesse geknüpft ist (siehe auch Cavanagh, Labianca und Thornton, 2001). Eine weitere Patientenstudie stellte vier Patienten nach einem Schlaganfall innerhalb des vorderen Anteils des oberen temporalen Gyrus (*Gyrus temporalis superior*) dar, die eine Beeinträchtigung bei der Erkennung von biologischer Bewegung zeigten (Vaina & Gross, 2004). Die bisher größte Gruppe von Patienten nach einem einseitigen Schlaganfall wurde kürzlich von Saygin (2007) untersucht. Die Auswertung hinsichtlich einer Verbindung zwischen der Läsion der Patienten und ihrem Verhaltensdefizit (*lesion-symptom-mapping*) ergab den größten Effekt der Läsionen innerhalb der oberen temporalen und prämotorischen Areale auf die Wahrnehmung von biologischer Bewegung. Die Patienten waren zum Zeitpunkt der Testung in einem chronischen Stadium und die Zeit seit der Läsion reichte entsprechend von 6 Monaten bis 22 Jahre (im Mittel 6,5 Jahre). Der Autor berichtet aber keine Zuordnung der Angaben zur Läsion zu den Verhaltensdaten, sodass die für die hier dargestellte Patientenstudie interessante Aussage in Bezug auf den Zeitpunkt eines noch nicht wirkenden Kompensationsmechanismus fehlt.

In Hinblick auf die klinische Anwendbarkeit in der neurologischen Rehabilitation birgt die verwendete Aufmerksamkeit erfordernde Bewegungsbeobachtungsaufgabe Potentiale zur therapeutischen Begleitung von Patienten mit motorischen Ausfällen nach einer Gehirnschädigung, die den prämotorischen Kortex umfasst. Im akuten Stadium sind einer aktiven Bewegungstherapie oftmals Grenzen gesetzt und auch ein gezieltes Training der bloßen Vorstellung von Bewegung erfordert ein hohes Maß kognitiver Anstrengungen. Unter der Voraussetzung einer angepassten Hypothese im Sinne zu erwartender deutlicher Defizite in der



Verhaltensleistung, wäre diese nicht-motorische Aufgabe eine sinnvolle Ergänzung der therapeutischen Maßnahmen. Patienten im chronischen Stadium ließen sich indes unter der Fragestellung untersuchen, inwieweit die prämotorische Funktion der perzeptuellen Verarbeitung motorischer Informationen bereits kompensiert ist.

In dem abstrakten Sequenzexperiment bestand die Aufgabe der Versuchsteilnehmer darin, die wiederholte Größenabfolge abstrakter visueller Reize aufmerksam zu verfolgen und anschließend zu entscheiden, ob das präsentierte Muster Abweichungen in der Sequenz enthielt. Gegenüber den obigen Ergebnissen des bewegungsrelatierten Experiments war die Verhaltensleistung der ventrolateral-prämotorischen Patienten verglichen mit den gesunden Kontrollprobanden bei diesem Paradigma der seriellen Prädiktionsaufgabe wie erwartet generell stark beeinträchtigt. Sowohl für die Fehlerraten als auch für die Reaktionszeiten wurde ein signifikanter Gruppenunterschied zwischen den ventrolateral-prämotorischen Patienten und den gesunden Kontrollprobanden errechnet und somit die Hypothese bestätigt. Dieser Befund zeigt eine klare Übereinstimmung zu den Daten einer früheren Patientenstudie, die ein spezifisches Verhaltensdefizit bei ventrolateral-prämotorischen Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden in der perzeptuellen Verarbeitung geordneter abstrakter Reize darstellen konnte. Dem gegenüber war die Verarbeitung nicht-sequentieller abstrakter Reize bei beiden Gruppen nicht beeinträchtigt (Schubotz et al., 2004).

Darüber hinaus zielte die Fragestellung vor allem aber auf die Fähigkeit der Patienten, kognitiv flexibel mit neuartigen Informationen umzugehen. Durch die Präsentation abstrakter, ungegenständlicher und alltagferner Reize (im Gegensatz zu den konkreten anschaulichen Bewegungsabläufen im bewegungsrelatierten Experiment) konnte die wieder erworbene kognitiv-motorische Sequenzierungsleistung der ventrolateral-prämotorischen Patienten wie erwartet nicht gezeigt werden. Somit waren bei diesen Patienten die prämotorischen Funktionen auf der Ebene der perzeptuellen Verarbeitung motorischer Informationen zwar bereits sehr gut trainiert, nicht zuletzt da dies eine alltägliche Anforderung darstellt. Diese Fähigkeit war den Patienten bei der perzeptuellen Verarbeitung neuartiger Reize jedoch keine Hilfe. Indes bewältigen neurologisch gesunde Probanden eine solche Anforderung flexibel, insofern beispielsweise das Unterscheidungsvermögen eher als die gegenständliche Bedeutsamkeit des Bildmaterials (alltägliche konkrete Objekte *versus* abstrakte Reize) die entscheidende Rolle bei der Wiedererkennung spielte (Bellhouse-King & Standing, 2007).

Zusätzlich zur Anwendung abstrakter sequentieller Reize wurden diese in drei Bedingungen zeitlich verschieden dargeboten. Entweder waren die Reize der Sequenz zeitlich strukturiert (Chunking-Bedingung), zeitlich gleichmäßig strukturiert (Isochron-Bedingung) oder zeitlich unstrukturiert (Zufall-Bedingung) präsentiert. Entgegen der Hypothese einer spezifisch beeinträchtigten Verhaltensleistung der ventrolateral-prämotorischen Patienten in der Zufall-Bedingung im Vergleich zu den gesunden Kontrollprobanden erbrachte die zeitliche Manipulation in der Reizdarbietung keinen Effekt in der Patientengruppe. Hinsichtlich der Fehlerraten konnten beide Gruppen von der Chunking-Bedingung gegenüber der Isochron-Darbietung nicht profitieren. Ersteres führte jedoch zu signifikant kürzeren Reaktionszeiten. Hingegen kann in beiden Gruppen die Chunking-Darbietung im Vergleich zu der Zufall-Bedingung tendenziell fehlerfreier und auch schneller verarbeitet werden. In beiden Gruppen unterschieden sich die Isochron-Bedingung und die Zufall-Bedingung hinsichtlich der Fehlerraten und der Reaktionszeiten nicht. Dieses Verhaltensmuster stellt sich in Übereinstimmung mit den Verhaltensdaten einer Pilot-Studie mit gesunden jungen Versuchsteilnehmern dar.

## **6 Patienten mit der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS)**

In diesem Kapitel werden zwei Experimente unter Anwendung nicht-motorischer Sequenz-Paradigmen dargestellt, mit denen die Verhaltensleistung von Patienten mit der ADHS untersucht wurde. Die ADHS wird eher als eine kognitive Störung beschrieben (siehe Abschnitt 5.1.1), konnte jedoch bislang nicht mit einer spezifischen neurologischen Schädigung im Gehirn in Verbindung gebracht werden. Derzeit werden aber neben Störungen der Verarbeitungsverbindungen des präfrontalen Kortex auch Normabweichungen innerhalb des prämotorischen Kortex sowie subkortikale Auffälligkeit diskutiert (siehe Abschnitt 5.1.2).

Für die dargestellte experimentelle Untersuchung wurde zum einen das bewegungsrelatierte Experiment der funktionell-bildgebenden Studie (siehe Kapitel 4, hier Verhaltensexperiment 3) verwendet, in dem unter der Voraussetzung einer prämotorischen Beteiligung an den neuronalen Korrelaten der ADHS Einschränkungen der Verhaltensleistung bei den Patienten zu erwarten wären. Zum anderen kam ein abstraktes Sequenzexperiment mit Störreizmanipulation (Verhaltensexperiment 4) zur Anwendung, in dem die ADHS-Patienten einerseits aufgrund des verwendeten abstrakten (neuartigen und ungegenständlichen) Reizmaterials (im Gegensatz zu den konkreten und anschaulichen Reizen im bewegungsrelatierten Experiment) Beeinträchtigungen in der Verhaltensleistung zeigen sollten. Darüber hinaus war in dem Experiment neben einer generellen Aufmerksamkeitsanforderung die Fähigkeit beansprucht, die nicht-relevanten Störreize zu hemmen. Diese Funktion wird allgemein dem präfrontalen Kortex zugeschrieben. Insofern waren in diesen Bedingungen massive Einschränkungen in der Verhaltensleistung bei den ADHS-Patienten zu erwarten.

## 6.1 Einleitung

In den Klassifikationssystemen psychischer Störungen ICD-10 (Internationale Klassifikation psychischer Störungen der Weltgesundheitsorganisation) und DSM-IV (Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen der Amerikanischen Psychiatrischen Vereinigung) wird die ADHS als eine Erkrankung definiert, die durch chronisch auftretende Symptome von Unaufmerksamkeit und/oder Überaktivität und Impulsivität charakterisiert ist, und nach der ICD-10 vor dem 6. Lebensjahr beginnt. Im Allgemeinen wird die ADHS als eine Erkrankung des Kindes- und Jugendalters angesehen, und sowohl in der ICD-10 als auch im DSM-IV, in dem drei Subtypen der ADHS definiert sind, ist diese Störung entsprechend eingeordnet, wenngleich auch ein Andauern der Symptome im Erwachsenenalter zugelassen wird. Zur Auftretenshäufigkeit (Prävalenz) der ADHS finden sich unterschiedliche Angaben (Polanczyk & Rohde, 2007). Paul H. Wender (1995), der auch spezielle Diagnosekriterien für das Erwachsenenalter formuliert (Wender Utah Rating Scale, siehe auch Ward, Wender und Reimherr, 1993), gibt eine Prävalenz bei Kindern zwischen 6% und 10% mit einer Geschlechterverteilung Jungen zu Mädchen von 3:1 bis 4:1 an. Ätiologisch ist eine genetische Ursache sehr wahrscheinlich (siehe Überblicksarbeiten Elia & Devoto, 2007; Schimmelmann et al., 2006). Darüber hinaus werden verschiedene biologische Faktoren und Umweltfaktoren diskutiert, die in einer Kombination mit einem erhöhten genetischen Risiko die ADHS begünstigen (Banerjee, Middleton und Faraone, 2007). Aufgrund der Annahme, dass mindestens 30% der betroffenen Kinder auch im Erwachsenenalter Symptome der ADHS aufweisen, schätzt Wender eine Prävalenz der ADHS im Erwachsenenalter auf 2% bis 6%. Die Geschlechterverteilung Männer zu Frauen gleicht sich im Erwachsenenalter aus und liegt schätzungsweise bei 1:1. Dieser Ausgleich ist aufgrund dessen anzunehmen, da eine ADHS bei Mädchen einerseits weniger häufig erkannt und diagnostiziert wird und zum anderen aber die Anerkennung, Diagnose und Behandlung der Erkrankung bei Frauen und Männern zugenommen hat (Biederman, 1998; Faraone et al., 2000; Wilens & Dodson, 2004).

Nach der ICD-10 sind die Leitsymptome der ADHS eine für das jeweilige Alter unangemessene beeinträchtigte Aufmerksamkeit und Überaktivität, die beide für die Diagnose notwendig sind, und zu Beeinträchtigungen in mehr als einem Alltagsbereich (zum Beispiel zu Hause und am Arbeitsplatz) führen sollen.

*Die beeinträchtigte Aufmerksamkeit zeigt sich darin, dass Aufgaben vorzeitig abgebrochen und Tätigkeiten nicht beendet werden. . . .*

*Überaktivität bedeutet exzessive Ruhelosigkeit, besonders in Situationen, die relative Ruhe verlangen. . . .*

*Die folgenden Begleitmerkmale sind für die Diagnose nicht notwendig, stützen sie jedoch: Distanzlosigkeit in sozialen Beziehungen, Unbekümmertheit in gefährlichen Situationen, impulsive Missachtung sozialer Regeln . . . .*

*(ICD-10, F90: Hyperkinetische Störungen – Diagnostische Leitlinien)*

In einer deutschsprachigen Übersichtsarbeit zur ADHS des Erwachsenenalters beschreiben K. H. Krause, J. Krause und Trott (1998) neben den neuropsychologischen Auffälligkeiten sehr anschaulich eine Vielzahl an Problemen, wie sie bei Erwachsenen mit der ADHS häufig auftreten: Desorganisation im beruflichen und privaten Bereich und damit verbundene Probleme im sozialen Umfeld, emotionale Störungen, Impulsivität und Stressintoleranz und damit verbundene Schwierigkeiten in persönlichen Beziehungen. Überblicksarbeiten zur ADHS im Erwachsenenalter in englischer Sprache trugen unter anderem Bellak und Black (1992), Faigel, Sznajderman, Tishby, Turel und Pinus (1995), Kaplan und Stevens (2002) sowie Moss, Nair, Vallarino und Wang (2007) bei. Differentialdiagnostisch sind abgesehen von organischen Erkrankungen andere psychische Störungen, wie vor allem Suchterkrankungen, affektive Störungen, Angststörungen, Persönlichkeitsstörungen und dissoziale Entwicklungsstörungen abzugrenzen, wobei ein gleichzeitiges Vorkommen (Komorbidität) der ADHS mit diesen Krankheitsbildern vorliegen kann. Eine häufige Komorbidität mit der ADHS zeigen auch Tic-Störungen, Teilleistungsstörungen (wie beispielsweise die Lese-Rechtschreib-Störung/Legasthenie) und Schlafstörungen. Für die Diagnostik und Therapie der ADHS im Erwachsenenalter ist eine übersichtliche deutschsprachige Leitlinie entwickelt worden (Ebert, Krause und Roth-Sackenheim, 2003).

### **6.1.1 Neuropsychologische Auffälligkeiten der ADHS**

Ein umfassender metaanalytischer Überblick zur neuropsychologischen Leistung Erwachsener mit der ADHS wurde von Hervey, Epstein und Curry (2004) erarbeitet. Nigg (2005) fokussierte in seiner Überblicksarbeit stärker auf die Neuropsychologie der kindlichen ADHS. Gemeinsam ist diesen und einer Vielzahl weiterer Überblicksarbeiten, dass ein mit der ADHS verbundenes Muster von Verhaltensdefiziten beschrieben wird, das in den kognitiven Bereichen der Aufmerksamkeit, der Verhaltenskontrolle hinsichtlich der motorischen Impulshemmung und folglich der Selbstregulation sowie der Gedächtnisfunktion zum Ausdruck kommt.

Das Konstrukt der Aufmerksamkeit umfasst neben der Konzentration (der generellen Aufrechterhaltung der Aufmerksamkeit) die selektive Aufmerksamkeit (einschließlich der Fähigkeit zur Unterdrückung der Antwort auf nicht-relevante Reize), die anhaltende Aufmerksamkeit (Vigilanz) und auch das Loslösen und Wechseln des Aufmerksamkeitsfokus (Hebb, 1958; Mirsky, Anthony, Duncan, Ahearn und Kellam, 1991). Eine Störung aller dieser Aufmerksamkeitsfunktionen ist eng mit der ADHS verbunden, wenngleich Beeinträchtigungen der Vigilanz im Vordergrund stehen (Barkley, 1997b; Faigel et al., 1995). Vigilanz ist für die Verarbeitung fortlaufend präsentierter geordneter Reize, wie sie im Paradigma der seriellen Prädiktionsaufgabe zur Anwendung kommen, erforderlich.

Die für die ADHS charakteristische verminderte Aufmerksamkeits- und Konzentrationsfähigkeit sowie die damit verbundene verstärkte Ablenkbarkeit sind vermutlich auf eine Übererregbarkeit zurückzuführen, die wiederum in direktem Zusammenhang mit einer verminderten Hemmfunktion steht. Nach Ansicht von Barkley (1997a, 1997b) ist ein solches Hemmungsdefizit, eine Störung einer sogenannten Exekutivfunktion, zentrales Verhaltensmerkmal der ADHS. Exekutivfunktionen werden dem präfrontalen Kortex zugeschrieben und lassen sich als diejenigen Fähigkeiten definieren, die die Prozesse von Aufmerksamkeit und anderen kognitiven Funktionen im Verfolgen zielgerichteten Verhaltens kontrollieren und leiten (Fuster, 1997). Eine generelle Störung dieser exekutiven Funktionen zeigt sich bei der fehlerhaften Bearbeitung komplexer Aufgaben mit hohen kognitiven Anforderungen. Nicht zuletzt aufgrund der bei der ADHS ausgeprägten verminderten Aufmerksamkeits- und Konzentrationsfähigkeit berichten eine Reihe von Studien Verhaltensdefizite bei der Bearbeitung von Aufgaben, die exekutive Funktionen beanspruchen (King, Colla, Brass, Heuser und von Cramon, 2007; Nigg et al., 2005, siehe auch Metaanalyse von Willcutt, Doyle, Nigg, Faraone und Pennington, 2005).

Die bei der ADHS fehlregulierte Hemmfunktion ist zudem mit einer gestörten Unterdrückung irrelevanter, ungewollter Bewegungen verbunden. Ein solches Defizit der motorischen Impulshemmung kommt charakteristischerweise als überschüssige ausschweifende Bewegungen (*overflow movements*) zum Ausdruck und hat erhebliche Auswirkungen auf die Fähigkeit zu Selbstregulation<sup>14</sup> (Nigg, 2005). Vor diesem Hintergrund liegt nahe, dass auch die Funktionen der Vorbereitung und Auswahl motorischer Antworten und zudem Prozesse der selektiven

---

<sup>14</sup> Der Autor verwendet den Begriff der „Selbst-Regulation“ im Sinne eines mit Anstrengung verbundenen und relativ automatisierten Mechanismus, der es dem Verhalten ermöglicht, entsprechend eines veränderten Kontextes angepasst zu sein.

Aufmerksamkeit eine kritische Rolle spielen. Eine solche sogenannte „exekutive“ Aufmerksamkeit ist (wie selektive Bewegungen auch) wiederum von der Fähigkeit abhängig, Umgebungs- oder Störreize zu hemmen (Bridge Denckla, 2003). Im Rahmen der exekutiven Defizite weisen ADHS-Patienten zudem Beeinträchtigungen in den Gedächtnisfunktionen und hier vor allem im Bereich des Kurzzeit-/Arbeitsgedächtnisses auf. Zusammenfassend lassen sich die neuropsychologischen Auffälligkeiten der ADHS durch Defizite in kognitiven Kontrollprozessen charakterisieren, die Aufmerksamkeit und exekutive Funktionen vermitteln (Kaplan & Stevens, 2002).

### **6.1.2 Neurale Grundlagen der ADHS**

Eine Reihe von Überblicksarbeiten stellen die neurobiologischen Grundlagen der ADHS dar, wenngleich die Zusammenhänge noch nicht vollständig verstanden sind (zum Beispiel Giedd, Blumenthal, Molloy und Castellanos, 2001; Seidman, Valera und Bush, 2004; Zametkin & Liotta, 1998, ein systematischer Überblick der fMRT-Literatur hinsichtlich der verschiedenen bei der ADHS relevanten Funktionsbereiche findet sich bei Paloyelis, Mehta, Kuntsi und Asherson, 2007). Sowohl die im vorherigen Abschnitt dargestellten neuropsychologischen Befunde als auch funktionelle und strukturell-anatomische Bildgebungsstudien bringen die wesentlichen neuronalen Korrelate der ADHS mit dem Frontallappen in Verbindung. Eine initiale Studie von Zametkin et al. (1990) verwendete die Positron-Emissions-Tomographie (PET) zur Messung des Glukose-Stoffwechsels im Gehirn und fand einen signifikant verminderten globalen Metabolismus bei Erwachsenen mit der ADHS im Vergleich zu Kontrollprobanden sowie regionale Verminderungen der Stoffwechselaktivität im lateralen prämotorischen und dem superioren Anteil des anterioren lateralen und medialen präfrontalen Kortex. Entsprechend konnte mit der anatomisch-volumetrischer MRT ein reduziertes Volumen dieser Regionen auch bei männlichen Kindern nachgewiesen werden (Castellanos et al., 1996; Filipek et al., 1997; Mostofsky, Cooper, Kates, Denckla und Kaufmann et al., 2002). Diese Befunde legen eine normabweichende Entwicklung frontaler Gehirnareale nahe und verdeutlichen, dass die Fehlregulationen der ADHS mehrere parallele Verarbeitungsschleifen im Gehirn betreffen (Mostofsky et al., 2002), die von Alexander et al. (1986) erstmalig beschrieben wurden. So beziehen diese fünf „Basalganglien-Thalamo-Kortikalen“-Schleifen („motorisch“, „okulomotorisch“, „dorsolateral präfrontal“, „lateral orbitofrontal“ und „anterior cingulär“) ihre Eingangsinformationen aus den ihnen funktionell entsprechenden spezifischen Kortexregionen und leiten diese an verschiedene

Anteile der Basalganglien weiter, die wiederum die Informationen über den Thalamus zum Kortex zurückleiten. Mostofsky et al. (2002) führen die funktionellen Auffälligkeiten der ADHS mit den Fehlregulationen innerhalb der entsprechenden Verarbeitungsschleifen zusammen, die die auffällig entwickelten kortikalen Regionen des präfrontalen und prämotorischen Kortex umspannen. Demgemäß wären die präfrontalen Defizite in der Verhaltenshemmung im Zusammenhang mit der „dorsolateral präfrontalen“, der „lateral orbitofrontalen“ sowie der „anterior cingulären“ Verarbeitungsschleife zu betrachten, während die prämotorischen Defizite der motorischen Kontrolle im Sinne der motorischen Antworthemmung sowie der Überflussbewegungen in Verbindung mit der „motorischen“ und der „okulomotorischen“ Verarbeitungsschleife stehen.

Wie mit den Schleifenverbindungen bereits erfasst, betreffen die neuralen Normabweichungen der ADHS nicht nur die kortikalen sondern auch die subkortikalen Bereiche des Gehirns, insbesondere die Basalganglien und das Kleinhirn (Zerebellum). Anatomisch-volumetrische MRT-Studien konnten ein zerebellär reduziertes Volumen bei Jungen mit der ADHS zeigen (Berquin et al., 1998; Castellanos et al., 1996). Dieser Befund bekräftigt den gegenwärtigen Wissensstand zur zerebellären Funktionalität, insofern das Zerebellum nicht nur (wie früher angenommen) hauptsächlich bei motorischen Kontrollprozessen beteiligt ist, sondern eine bedeutende Rolle bei nicht-motorischen kognitiven Prozessen spielt, wie auch der Aufmerksamkeit und den exekutiven Funktionen (Akshoomoff & Courchesne, 1992; Bellebaum & Daum, 2007; Desmond, Gabrieli und Glover, 1998; Gordon, 2007; Timmann & Daum, 2007). Auffälligkeiten im Stoffwechsel der Basalganglien wurden bereits in der PET-Studie von Zametkin et al. (1990) berichtet, und strukturell-anatomische MRT-Studien haben ein vermindertes Volumen einzelner Anteile der Basalganglien, wie des Nucleus caudatus und des Globus pallidus, nachgewiesen (Castellanos et al., 1996; Filipek et al., 1997; Mostofsky, Reiss, Lockhart und Denckla, 1998).

Zusammenfassend lassen sich die neuralen Grundlagen der ADHS in Verbindung mit Fehlregulationen innerhalb mehrerer paralleler Verarbeitungsschleifen darstellen, die den frontalen Kortex sowie subkortikale Gehirnstrukturen (Zerebellum und Basalganglien) umfassen. Die Darstellung der Fehlfunktionen der ADHS gewinnt durch die strukturell-anatomische Bildgebung Unterstützung, mit der beispielsweise signifikant kleinere globale Gehirnvolumen bei Kindern und Jugendlichen mit der ADHS gezeigt werden konnte (Castellanos et al., 2002).

Auf der Grundlage der beteiligten neuroanatomischen Regionen werden verschiedene Neurotransmitter im Sinne einer komplexen Fehlregulation im



Zusammenhang mit der ADHS diskutiert. Insbesondere finden sich jedoch vermehrt Befunde, die eine Fehlregulation des dopaminergen Neurotransmittersystems nahe legen. Es wird eine Überaktivität dieses Botenstoffes im Gehirn berichtet, die auf eine erhöhte striatale Dopamin-Transporter-Dichte (Dougherty et al., 1999; Krause, Dresel, Krause, Kung und Tatsch, 2000) zurückzuführen ist. Die dopaminergen Fasern sind im Gehirn weit verzweigt, hauptsächlich entspringen sie aber der Substantia nigra sowie dem Mittelhirn (genauer der *ventral tegmental area*) und verlaufen über die Basalganglien und dem limbischen System, dessen anatomische Strukturen die Basalganglien und den Thalamus umschließen, zum frontalen Kortex. Die erhöhte striatale Dopamin-Transporter-Dichte könnte wiederum die Ursache für eine bei Erwachsenen mit der ADHS nachgewiesenen reduzierten dopaminergen präsynaptischen Funktion im präfrontalen Kortex sein (Ernst, Zametkin, Matochik, Jons und Cohen, 1998). Nach Ansicht der Autoren sind diese präfrontalen dopaminergen Defizite der ADHS bei Erwachsenen aber nicht der ursprüngliche pathologische Defekt, sondern eher das Ergebnis einer Interaktion des eigentlichen neuralen Defizits und Reifungsprozessen im Gehirn. Insofern das Wachstum des Gehirns durch dopaminerge Rezeptoren kontrolliert wird und es dadurch zu einem chronischen Übertragungsmangel kommt (Todd, 1992), lassen sich die bereits dargestellten Befunde struktureller und funktioneller Auffälligkeiten des präfrontalen Kortex bei ADHS-Patienten erklären (Hesslinger et al., 2002).

### **6.1.3 Hypothesen für das bewegungsrelatierte Experiment**

Das bewegungsrelatierte Experiment untersuchte mit einer Aufmerksamkeit erfordernden Bewegungsbeobachtungsaufgabe die nicht-motorischen prämotorischen Funktionen (Kapitel 4, siehe Sakreida et al., 2005). Die übergreifende Fragestellung zielte auf den Vergleich der Verhaltensleistung von Patienten mit der ADHS und den Verhaltensdaten dieses Experiments aus der Untersuchung der ventrolateral-prämotorischen Patienten ab (siehe Abschnitt 5.3.1). Im vorherigen Abschnitt wurden die in Zusammenhang mit der ADHS diskutierten zerebralen Veränderungen im Gehirn dargestellt, wenngleich diese wahrscheinlich nicht wie bei einem Schlaganfall oder einem Schädelhirntrauma schlagartig eintreten und auch Aussagen über eine mögliche funktionelle Kompensation nicht sicher zulassen. Wie aber im vorherigen Kapitel bereits ausgeführt, scheint die Bewegungsbeobachtungsaufgabe im Gegensatz zum abstrakten Sequenzexperiment durch die

alltäglichen Bedingungen hochtrainiert und kann als ökologisch valide<sup>15</sup> betrachtet werden. Entsprechend war dieses Experiment vor dem Hintergrund einzuordnen, inwieweit sich diese Aussage auch bei den ADHS-Patienten allgemein bestätigt.

- Insofern die neuronalen Korrelate der ADHS (wie im vorherigen Abschnitt beschrieben) neben dem hauptsächlich diskutierten präfrontalen Kortex auch die prämotorischen Regionen umfassen und die Bewegungsbeobachtungsaufgabe die Vigilanzfunktion beansprucht, könnten *generelle Einschränkungen der Verhaltensleistung* bei Patienten mit der ADHS im Vergleich zu der Kontrollgruppe angenommen werden, die in einem Haupteffekt GRUPPE zum Ausdruck kommen würden.
- Wäre die prämotorische Funktion der perzeptuellen Verarbeitung motorischer Informationen allgemein durch den Alltag hochtrainiert, sollten auch die Patienten mit der ADHS-Patienten im Vergleich zu der Kontrollgruppe *in der Bewegungsbeobachtung nicht beeinträchtigt* sein. Unter dieser Voraussetzung wurde auch kein Haupteffekt GRUPPE erwartet.

#### 6.1.4 Hypothesen für das abstrakte Sequenzexperiment

Das abstrakte Sequenzexperiment testete mit einer seriellen Prädiktionsaufgabe in einer visuellen und einer auditiven Präsentationsform und zusätzlicher Störreizmanipulation neben einer generellen Aufmerksamkeitsanforderung die präfrontal gesteuerte „exekutive“ Aufmerksamkeit, d.h. die Fähigkeit, nicht-relevante Informationen zu hemmen. Die Störreize wurden zusätzlich zu der zu beachtenden (visuellen oder auditiven) Sequenz präsentiert und konnten dieselbe Modalität oder die jeweils andere Modalität aufweisen. Zudem konnten die Störreizsequenzen in ihrer Abfolge ebenfalls regelhaft geordnet, wenn auch von einfacherer Struktur als die zu beachtende Sequenz, oder zufällig sein.

Auch für das abstrakte Sequenzexperiment stellte sich übergreifend die Frage nach einer Vergleichbarkeit der Verhaltensdaten mit denen der Patienten mit einer Läsion innerhalb des prämotorischen Kortex (siehe Abschnitt 5.3.2). Dementsprechend konnte auch hier allgemein gefragt werden, inwieweit sich eine Flexibilität in Abhängigkeit von den Eigenschaften des verwendeten Reizmaterials zeigt (neuartige, abstrakte und ungegenständliche Reize in diesem Experiment

---

<sup>15</sup> Die ökologische Validität (Gültigkeit) bezieht sich auf das Ausmaß einer Übereinstimmung zwischen Untersuchung und Alltagsrealität als Voraussetzung für die Übertragbarkeit der Untersuchungsergebnisse auf die „natürliche“ Lebenswelt der Versuchsteilnehmer.

versus alltagsnahe, konkrete und anschauliche Reize im bewegungsrelatierten Experiment).

- Vor dem Hintergrund zweier Annahmen konnte für die ADHS-Patienten im Vergleich zu der Kontrollgruppe eine *generelle Beeinträchtigung in der Verarbeitung fortlaufend präsentierter geordneter Reize unter verschiedenen Aufmerksamkeitsanforderungen* erwartet werden: Zum einen ließe sich die bei der ADHS mögliche Beeinträchtigung der prämotorischen Funktionen vordergründig durch eine gestörte Vigilanzfähigkeit charakterisieren. Zum anderen würde die neuartige Anforderung der abstrakten Sequenzaufgabe auch von den Patienten mit der ADHS nicht flexibel bewältigt werden. Diese Hypothese würde sich durch einen Haupteffekt GRUPPE bestätigt finden.
- Bezüglich der Störreizmanipulation wurde aufgrund der beeinträchtigten Fähigkeit der Patienten mit der ADHS zur Hemmung nicht-relevanter Reize eine *spezifische Beeinträchtigung* der Patienten im Vergleich zu der Kontrollgruppe *in den Bedingungen mit Störreizen* angenommen. Diese Hypothese würde sich durch eine Interaktion zwischen den Faktoren STÖRREIZE und GRUPPE bestätigt finden, dergestalt, dass die ADHS-Patienten im Vergleich zu der Kontrollgruppe einen signifikant größeren Einbruch in den Bedingungen mit Störreizen zeigen als in den Bedingungen ohne Störreize.
- Darüber hinaus war in den *Bedingungen mit Störreizen in derselben Modalität wie die zu beachtende Sequenz* eine Beeinträchtigung in der Verhaltensleistung zu erwarten, und zwar mit einem signifikant größeren Einbruch bei den ADHS-Patienten im Vergleich zu den Kontrollprobanden, im Gegensatz zu den Bedingungen mit Störreizen in der anderen Modalität wie die zu beachtende Sequenz. Ebenso sollte sich in den *Bedingungen mit regelhaft geordneten Störsequenzen* eine Beeinträchtigung in der Verhaltensleistung zeigen, und zwar mit einem signifikant größeren Einbruch bei den ADHS-Patienten im Vergleich zu den Kontrollprobanden, im Gegensatz zu den Bedingungen mit zufällig präsentierten Störsequenzen. Diese Hypothesen würden sich durch eine Interaktion zwischen den Faktoren STÖRREIZMODALITÄT und GRUPPE sowie durch eine Interaktion zwischen den Faktoren STÖRREIZABFOLGE und GRUPPE bestätigt finden.

## 6.2 Methode

### 6.2.1 Versuchsteilnehmer

Die klinische Diagnose wurde durch einen Facharzt für Psychiatrie und Psychotherapie (Dr. med. O. Ballaschke) in der Tagesklinik für kognitive Neurologie der Universität Leipzig nach einer umfassenden neurologischen und neuropsychologischen Untersuchung entsprechend der Kriterien des ICD-10 gestellt. Andere psychische und internistische/neurologische Erkrankungen sowie Substanzmissbrauch/-abhängigkeit wurden ausgeschlossen.

An dem abstrakten Sequenzexperiment nahmen 18 erwachsene ADHS-Patienten teil (sechs Frauen und 12 Männer im Alter von 19-48 Jahren, mittleres Alter 29,9 Jahre, mit einer durchschnittlichen Schulbildung von 10,0 Jahren). Die Untersuchung der Patienten fand größtenteils während ihres Aufenthalts zur diagnostischen Abklärung in der Tagesklinik für kognitive Neurologie statt. In einigen Fällen wurden die Patienten in das Max-Planck-Institut für Kognitions- und Neurowissenschaften eingeladen und der Aufwand durch ein Entgelt entschädigt. Das bewegungsrelatierte Experiment fand aus organisatorischen Gründen zeitlich nach dem abstrakten Sequenzexperiment am Max-Planck-Institut für Kognitions- und Neurowissenschaften statt. Aus unterschiedlichsten Gründen war die Teilnahme nur fünf erwachsenen Männern mit ADHS (im Alter von 22-45 Jahren, mittleres Alter 31,8 Jahre, mit einer durchschnittlichen Schulbildung von 10,2 Jahren) aus dieser Stichprobe möglich. Für jeden Patienten wurde als Kontrolle ein in Geschlecht, Alter, Bildung und Händigkeit entsprechender Proband untersucht.

Die Händigkeit wurde mittels des Oldfield-Händigkeits-Fragebogen (Oldfield, 1971) bestimmt. Alle Versuchsteilnehmer hatten eine normale oder korrigierte Sehschärfe und ein normales oder korrigiertes Hörvermögen. Alle Patienten gaben vor der Teilnahme ihr schriftliches Einverständnis zur Untersuchung ab, und der Teilnahmeaufwand wurde durch ein Entgelt entschädigt. Die experimentellen Richtlinien waren durch den örtlichen Ethikrat der Universität Leipzig genehmigt. Die Daten wurden anonym behandelt.

## 6.2.2 Material und Aufgabe

### Bewegungsrelatiertes Experiment

Es wurde die bereits in Kapitel 3 (Abschnitt 3.2.2) beschriebene nicht-motorische Aufgabe der Bewegungsbeobachtung verwendet, bei der sich wiederholende Bewegungssequenzen auf deren Geschwindigkeit hin zu überwachen waren.

### Abstraktes Sequenzexperiment

Das Experiment wurde mit der Software „ERTS“ (BeriSoft Cooperation; Frankfurt, Deutschland; <http://www.erts.de/>) programmiert.

Die serielle Prädiktionsaufgabe kam in einer visuellen und einer auditiven Präsentationsform zur Anwendung (Abbildung 6.1), die der im Abschnitt 5.2.2 bereits beschriebenen ähnelt. Die visuelle Darbietung bestand aus blau-gelben Kreisobjekten in 12 verschiedenen Größen, die auf dem Computerbildschirm in der Mitte vor einem grauen Hintergrund gezeigt wurden. Die auditive Präsentation bestand aus Klaviertönen in 12 verschiedenen Tonhöhen (von 122 bis 350 Hertz), die stereo über Lautsprecher dargeboten wurden, während ein leerer Computerbildschirm zu sehen war, nachdem eine Markierung zur Fixierung gezeigt wurde.

In einem Durchgang wurden 12 aufeinander folgende Reize für jeweils 500 Millisekunden präsentiert. Die ersten drei Bilder oder Töne bildeten hinsichtlich der Reihenfolge ihrer Objektgrößen oder Tonhöhen das Muster, das sich weitere drei Male wiederholte. In der Hälfte der Durchgänge enthielt die letzte Sequenz eine vom Muster abweichende Reizreihenfolge. Die Versuchsteilnehmer mussten die Wiederholungen des Musters der Objektgrößen oder der Tonhöhen aufmerksam verfolgen, und anschließend durch eine Wahlreaktion mit einem Tastendruck anzeigen, ob eine abweichende Sequenz am Ende des Durchgangs enthalten war (linke Taste) oder nicht (rechte Taste). In jedem Durchgang dauerte die Reizpräsentation sechs Sekunden, auf die unmittelbar die Aufforderung zur Antwort durch ein Fragezeichen folgte (zwei Sekunden Antwortzeit), das durch die Reaktion des Versuchsteilnehmers abgebrochen wurde. Anschließend wurde eine visuelle Antwortrückmeldung gegeben (Pluszeichen = richtige Antwort, Minuszeichen = falsche Antwort). Ein Durchgang dauerte maximal 8,5 Sekunden und die Pause zwischen den Durchgängen betrug zwei Sekunden, in der auf dem Computerbildschirm in der Mitte vor einem grauen Hintergrund eine Markierung zur Fixierung gezeigt wurde.

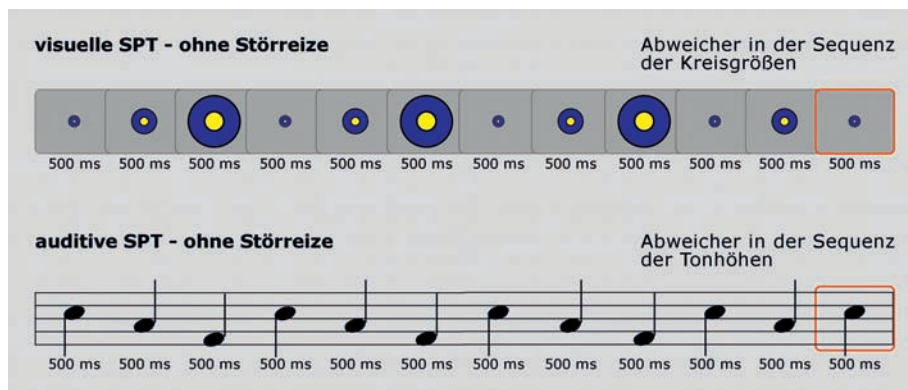


Abbildung 6.1: Beispielhafter Durchgang einer visuellen und auditiven seriellen Prädiktionsaufgabe (serial prediction task, SPT) ohne Störreize des abstrakten Sequenzexperiments (Verhaltensexperiment 4). Die Präsentationszeit (in Millisekunden) der Reize ist unter jedem blau-gelben Kreisobjekt beziehungsweise jeder Note, die symbolisch für die auditiv dargebotenen Klaviertöne stehen, dargestellt. Am Ende des Durchgangs ist eine vom Muster abweichende Sequenz dargestellt. Unmittelbar nach der Reizpräsentation mussten die Versuchsteilnehmer mittels Tastendruck anzeigen, ob der Durchgang solch eine abweichende Sequenz enthielt oder nicht.

Das Experimentaldesign (Abbildung 6.2) beinhaltete die soeben beschriebenen zwei Bedingungen (visuell und auditiv) der seriellen Prädiktionsaufgabe ohne Störreize sowie in jeder Modalität vier Bedingungen, in denen zusätzlich zu den Wiederholungen des Musters Störreize präsentiert wurden. Störreize waren rot-gelbe Kreisobjekte in 12 verschiedenen Größen oder Geigentöne in zwölf verschiedenen Tonhöhen. Die Störreize konnten in derselben Modalität wie die zu beachtende Sequenz oder in der jeweils anderen Modalität präsentiert werden. Zudem konnten die Störreize in ihrer Abfolge (der rot-gelben Kreisgrößen beziehungsweise der Tonhöhen der Geige) ebenfalls regelhaft geordnet oder zufällig präsentiert sein. Die regelhaft geordneten Störreize bildeten ein sequentielles Muster von zwei Reizen und waren somit von einfacherer Struktur als die zu beachtende (visuelle oder auditive) Sequenz, die aus einer Abfolge von drei Reizen bestand.

Die Versuchsteilnehmer bearbeiteten entweder zuerst die fünf Blöcke der visuellen Bedingungen beginnend mit der visuellen Bedingung ohne Störreize gefolgt von den fünf auditiven Bedingungen beginnend mit der auditiven Bedingung ohne Störreize oder umgekehrt. Diese experimentelle Abfolge war zwischen den Versuchsteilnehmern ausbalanciert und die Abfolge der Bedingungen mit Störreizmanipulation war pseudorandomisiert. In jeder Bedingung wurden 28 Durchgänge in ebenfalls pseudorandomisierter Abfolge präsentiert. Die Gesamt-

dauer des Experiments betrug ca. 49 Minuten und wurde ca. alle fünf Minuten für eine Erholungspause unterbrochen.

Die Aufgabeninstruktion war auch in den Bedingungen mit Störreizen dieselbe: „Achten Sie genau auf die Abfolge der blau-gelben Kreisgrößen in der Bildschirmmitte (beziehungswise auf die Abfolge der Tonhöhen des Klaviers). Ignorieren Sie die rot-gelben Störkreise (beziehungswise die Störtöne der Geige).“

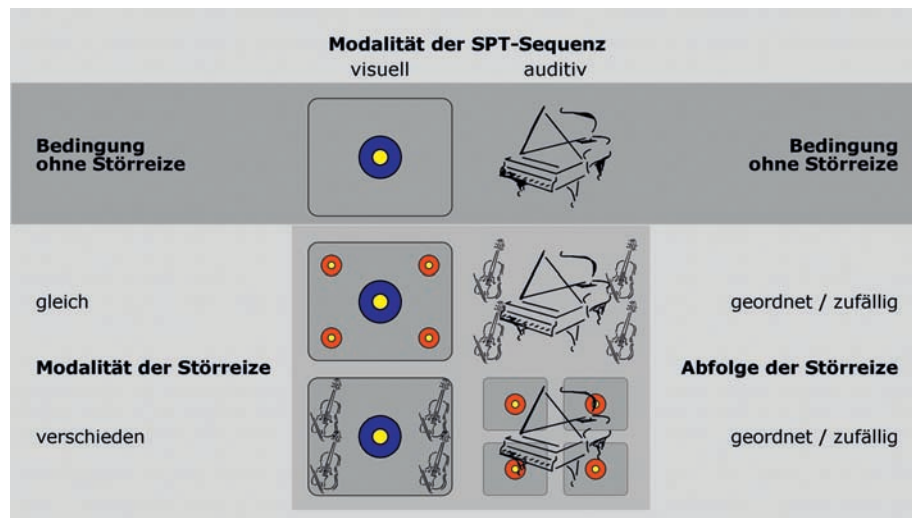


Abbildung 6.2: Experimentaldesign des abstrakten Sequenzexperiments (Verhaltensexperiment 4). Die serielle Prädiktionsaufgabe (serial prediction task, SPT) kam in einer visuellen und einer auditiven Präsentationsform zur Anwendung. Neben diesen zwei Bedingungen (visuell und auditiv) ohne Störreize (siehe Abbildung 6.1) wurden in jeder Modalität der SPT vier Bedingungen mit Störreizmanipulation präsentiert: visuelle SPT – visuelle Störreize in geordneter Abfolge, visuelle SPT – visuelle Störreize in zufälliger Abfolge, visuelle SPT – auditive Störreize in geordneter Abfolge, visuelle SPT – auditive Störreize in zufälliger Abfolge, auditive SPT – auditive Störreize in geordneter Abfolge, auditive SPT – auditive Störreize in zufälliger Abfolge, auditive SPT – visuelle Störreize in geordneter Abfolge, auditive SPT – visuelle Störreize in zufälliger Abfolge.

### 6.2.3 Ablauf der Untersuchung

Die Versuchsteilnehmer lasen zunächst eine Aufgabeninstruktion am Computer, die dann zusätzlich noch mit der Versuchsleiterin besprochen wurde. Anschließend wurde die Aufgabe geübt. Während des Experimentes saßen die Versuchsteilnehmer in etwa einem Meter Abstand vor dem Computerbildschirm. Zeige- und Mittelfinger ihrer bevorzugten Hand lagen auf den Antworttasten. Das

Experiment konnte zu jeder Zeit unterbrochen werden, wenn die Patienten es wünschten, und wurde fortwährend durch die Versuchsleiterin beaufsichtigt.

## 6.3 Ergebnisse

Die Aufbereitung der Protokolldateien erfolgte mittels der Software SAS (Version 8.02), sowie im Falle des bewegungsrelatierten Experiments durch ein vorheriges PERL-Skript. Die statistische Auswertung wurde mit der Software SPSS (Version 11.0.1) durchgeführt. Die individuelle Verhaltensleistung wurde durch die prozentuale Rate der Beobachtungsfehler je Bedingung und gemittelte Reaktionszeiten je Bedingung erhoben.

### 6.3.1 Bewegungsrelatiertes Experiment

Die Abbildung 6.3 zeigt die über die Gruppe der ADHS-Patienten und der Kontrollprobanden gemittelten Fehlerraten und Reaktionszeiten in den einzelnen experimentellen Bedingungen. Da die Fehlerraten und Reaktionszeiten in den beiden Gruppen und in den einzelnen Bedingungen nach dem Kolmogorov-Smirnov Test normal verteilt waren, wurden zwei Varianzanalysen mit Messwiederholung mit dem dreifach gestuften Innersubjektfaktor BEWEGUNGSKLASSE (distal, proximal, axial) und dem zweifach gestuften Zwischensubjektfaktor GRUPPE (Patienten, Kontrollprobanden) gerechnet.

Sowohl für die Fehlerraten als auch für die Reaktionszeiten zeigte sich außer einem signifikanten Haupteffekt BEWEGUNGSKLASSE (Fehlerraten:  $F_{(2,16)} = 5,6$ ;  $p = 0,014$ ; Reaktionszeiten:  $F_{(2,16)} = 13,0$ ;  $p < 0,001$ ) kein Haupteffekt GRUPPE (Fehlerraten:  $F_{(1,8)} = 1,4$ ;  $p = 0,276$ ; Reaktionszeiten:  $F_{(1,8)} = 0,1$ ;  $p = 0,815$ ) sowie keine Interaktion zwischen den Faktoren BEWEGUNGSKLASSE und GRUPPE (Fehlerraten:  $F_{(2,16)} = 1,0$ ;  $p = 0,390$ ; Reaktionszeiten:  $F_{(2,16)} = 0,2$ ;  $p = 0,844$ ). Zur Auflösung des Haupteffekts BEWEGUNGSKLASSE wird auf den Abschnitt 3.3.1 verwiesen, da sich hier dasselbe Muster zeigte und die Ergebnisse für die Fragestellung nicht relevant waren. Zudem wurde keine Hypothese hinsichtlich zu erwartender spezifischer Effekte in der Verhaltensleistung in den Bedingungen der distalen, proximalen und axialen Bewegungsklasse formuliert.



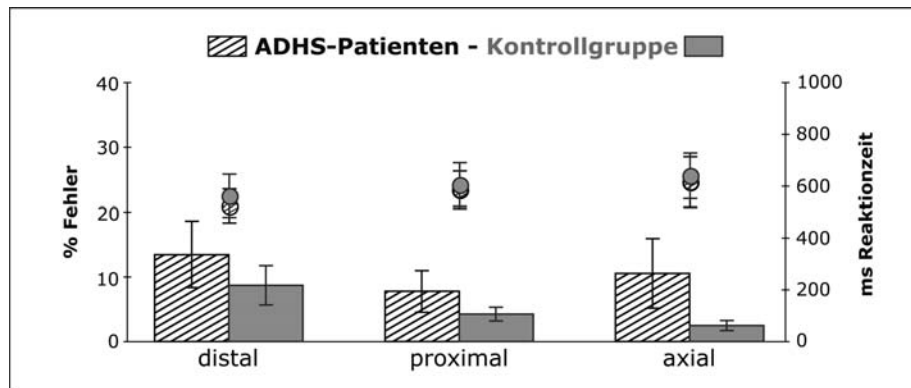


Abbildung 6.3: Verhaltensexperiment 3. Leistung der ADHS-Patienten (schwarz schraffiert) und der Kontrollprobanden (grau). Die Säulen zeigen die gruppen-gemittelte prozentuale Rate der Beobachtungsfehler (% Fehler) und die Punkte zeigen die gruppen-gemittelten Reaktionszeiten in Millisekunden (ms Reaktionszeit) für die experimentellen Bedingungen der distalen, proximalen und axialen Bewegungsklasse.

### 6.3.2 Abstraktes Sequenzexperiment

Die Abbildung 6.4 zeigt die über die Gruppe der ADHS-Patienten und der Kontrollprobanden gemittelten Fehlerraten und Reaktionszeiten für die zusammengefassten Bedingungen mit und ohne Störreizmanipulation. Da die Fehlerraten und Reaktionszeiten in den beiden Gruppen und in den einzelnen Bedingungen nach dem Kolmogorov-Smirnov Test normal verteilt waren, wurden zwei Varianzanalysen mit Messwiederholung mit dem zweifach gestuften Innersubjektfaktor STÖRREIZE (mit, ohne) und dem zweifach gestuften Zwischensubjektfaktor GRUPPE (Patienten, Kontrollprobanden) gerechnet.

Für die Fehlerraten ergab sich neben einem signifikanten Haupteffekt STÖRREIZE ( $F_{(1,34)} = 39,4$ ;  $p < 0,001$ ) ein Haupteffekt GRUPPE ( $F_{(1,34)} = 10,2$ ;  $p = 0,003$ ), aber keine Interaktion zwischen den Faktoren STÖRREIZE und GRUPPE ( $F_{(1,34)} = 0,5$ ;  $p = 0,491$ ). Die Reaktionszeiten zeigten keine signifikanten Effekte: kein Haupteffekt STÖRREIZE ( $F_{(1,34)} = 0,0$ ;  $p = 0,920$ ), kein Haupteffekt GRUPPE ( $F_{(1,34)} = 2,2$ ;  $p = 0,148$ ) sowie keine Interaktion zwischen den Faktoren STÖRREIZE und GRUPPE ( $F_{(1,34)} = 1,3$ ;  $p = 0,258$ ).

Zwei  $t$ -Tests bei gepaarten Stichproben zeigten, dass beide Gruppen erwartungsgemäß mehr Fehler in den Bedingungen mit Störreizen machten, verglichen mit den Bedingungen ohne Störreize (Patienten:  $t_{(17)} = 3,9$ ;  $p = 0,001$ ; Kontrollprobanden:  $t_{(17)} = 6,5$ ;  $p < 0,001$ ). Zwei  $t$ -Tests bei unabhängigen Stichproben

ergaben, dass die ADHS-Patienten im Vergleich zu der Kontrollgruppe höhere Fehlerraten sowohl in den Bedingungen mit Störreizen ( $t_{(34)} = 3,0$ ;  $p = 0,006$ ) als auch in den Bedingungen ohne Störreize ( $t_{(34)} = 3,0$ ;  $p = 0,006$ ) zeigten. Auch nach Anwendung der Bonferroni-Korrektur für multiple Vergleiche (hier zwei) zum Schutz gegen falsch-positive Ergebnisse und einer entsprechenden Anpassung des Signifikanzniveaus für post-hoc  $t$ -Tests auf  $p = 0,05$  (entsprechend eines unkorrigierten  $p = 0,025$ ) blieben diese Vergleiche signifikant.

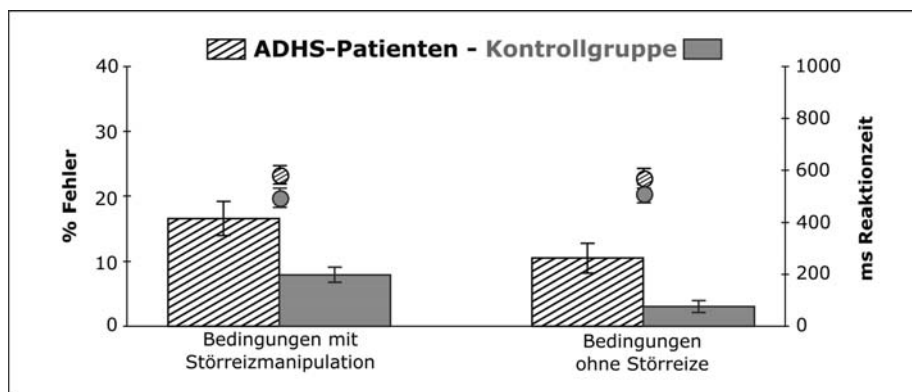


Abbildung 6.4: Verhaltensexperiment 4. Leistung der ADHS-Patienten (schwarz schraffiert) und der Kontrollprobanden (grau). Die Säulen zeigen die gruppen-gemittelte prozentuale Rate der Beobachtungsfehler (% Fehler) und die Punkte zeigen die gruppen-gemittelten Reaktionszeiten in Millisekunden (ms Reaktionszeit) für die zusammengefassten experimentellen Bedingungen mit und ohne Störreizmanipulation.

Um die Hypothesen hinsichtlich der durch eine Kombination der perzeptuellen Eigenschaften der Störreize (Modalität und Abfolge) erzeugten unterschiedlichen Aufmerksamkeitsanforderungen zu prüfen, wurden vier weitere Varianzanalysen mit Messwiederholung mit dem zweifach gestuften Innersubjektfaktor STÖRREIZMODALITÄT (zusammengefasste *Bedingungen mit Störreizen der gleichen Modalität* wie die zu beachtende Sequenz, zusammengefasste *Bedingungen mit Störreizen der anderen Modalität* wie die zu beachtende Sequenz, siehe Abbildung 6.5) bzw. STÖRREIZABFOLGE (zusammengefasste *Bedingungen mit geordneten Störreizen*, zusammengefasste *Bedingungen mit zufälligen Störreizen*, siehe Abbildung 6.6) und jeweils dem zweifach gestuften Zwischensubjektfaktor GRUPPE (Patienten, Kontrollprobanden) gerechnet. Die Fehlerraten und Reaktionszeiten waren in den beiden Gruppen und in den einzelnen Bedingungen nach dem Kolmogorov-Smirnov Test normalverteilt.

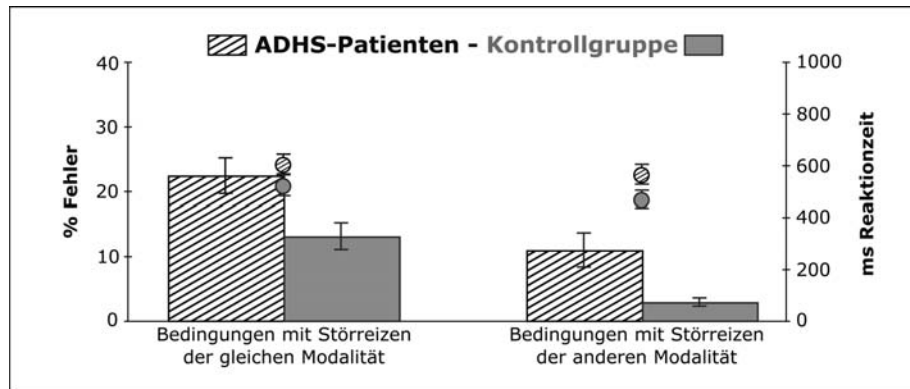


Abbildung 6.5: Verhaltensexperiment 4. Leistung der ADHS-Patienten (schwarz schraffiert) und der Kontrollprobanden (grau). Die Säulen zeigen die gruppen-gemittelte prozentuale Rate der Beobachtungsfehler (% Fehler) und die Punkte zeigen die gruppen-gemittelten Reaktionszeiten in Millisekunden (ms Reaktionszeit) für die zusammengefassten experimentellen Bedingungen mit Störreizen der gleichen Modalität und der anderen Modalität wie die zu beachtende Sequenz.

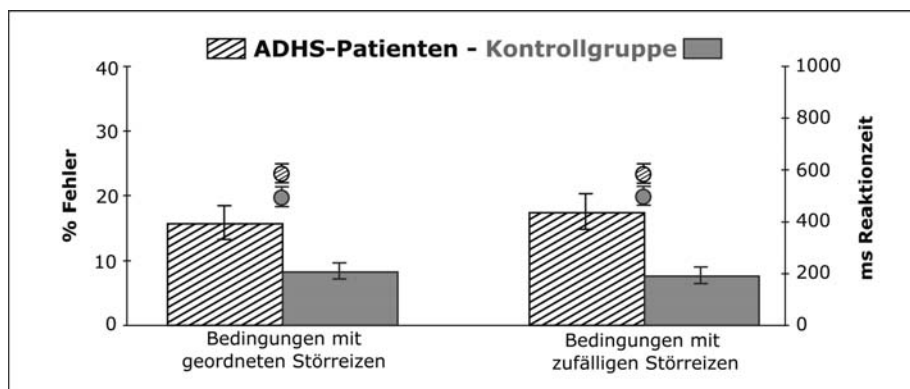


Abbildung 6.6: Verhaltensexperiment 4. Leistung der ADHS-Patienten (schwarz schraffiert) und der Kontrollprobanden (grau). Die Säulen zeigen die gruppen-gemittelte prozentuale Rate der Beobachtungsfehler (% Fehler) und die Punkte zeigen die gruppen-gemittelten Reaktionszeiten in Millisekunden (ms Reaktionszeit) für die zusammengefassten experimentellen Bedingungen mit geordneten und zufälligen Störreizen.

Für die Fehlerraten der Auswertung zur Modalität der Störreize ergab sich ein signifikanter Haupteffekt STÖRREIZMODALITÄT ( $F_{(1,34)} = 83,4; p < 0,001$ ), ein Haupteffekt GRUPPE ( $F_{(1,34)} = 9,1; p = 0,005$ ), aber keine Interaktion zwischen den Faktoren STÖRREIZMODALITÄT und GRUPPE ( $F_{(1,34)} = 0,3; p = 0,589$ ). Hingegen ergab sich für die Fehlerraten der Auswertung zur Abfolge der Störreize zwar kein signifikanter Haupteffekt STÖRREIZABFOLGE ( $F_{(1,34)} = 0,9; p = 0,360$ ), aber ein Haupteffekt GRUPPE ( $F_{(1,34)} = 9,1; p = 0,005$ ) und auch

wie erwartet eine Interaktion zwischen den Faktoren STÖRREIZABFOLGE und GRUPPE ( $F_{(1,34)} = 4,5$ ;  $p = 0,041$ ). Bei den Reaktionszeiten der Auswertung zur Modalität der Störreize zeigte sich wie auch bei der Varianzanalyse der Fehlerraten ein signifikanter Haupteffekt STÖRREIZMODALITÄT ( $F_{(1,34)} = 10,2$ ;  $p = 0,003$ ), aber nur ein marginaler Haupteffekt GRUPPE ( $F_{(1,34)} = 3,0$ ;  $p = 0,093$ ) sowie keine Interaktion zwischen den Faktoren STÖRREIZMODALITÄT und GRUPPE ( $F_{(1,34)} = 0,3$ ;  $p = 0,613$ ). Die Reaktionszeiten der Auswertung zur Abfolge der Störreize zeigten keine signifikanten Effekte: kein Haupteffekt STÖRREIZABFOLGE ( $F_{(1,34)} = 0,0$ ;  $p = 0,854$ ), nur einen marginalen Haupteffekt GRUPPE ( $F_{(1,34)} = 3,0$ ;  $p = 0,093$ ) sowie keine Interaktion zwischen den Faktoren STÖRREIZABFOLGE und GRUPPE ( $F_{(1,34)} = 0,1$ ;  $p = 0,790$ ).

Zwei  $t$ -Tests bei gepaarten Stichproben zeigten, dass beide Gruppen erwartungsgemäß mehr Fehler in den Bedingungen mit Störreizen der gleichen Modalität wie die zu beachtende Sequenz machten, verglichen mit den Bedingungen mit Störreizen der anderen Modalität wie die zu beachtende Sequenz (Patienten:  $t_{(17)} = 8,1$ ;  $p < 0,001$ ; Kontrollprobanden:  $t_{(17)} = 5,4$ ;  $p < 0,001$ ). Zwei  $t$ -Tests bei unabhängigen Stichproben ergaben, dass die ADHS-Patienten im Vergleich zu der Kontrollgruppe sowohl in den Bedingungen mit Störreizen der gleichen Modalität wie die zu beachtende Sequenz ( $t_{(34)} = 2,7$ ;  $p = 0,011$ ) als auch in den Bedingungen mit Störreizen der anderen Modalität wie die zu beachtende Sequenz ( $t_{(34)} = 2,9$ ;  $p = 0,009$ ) höhere Fehlerraten aufwiesen. Interessanterweise zeigten zwei  $t$ -Tests bei gepaarten Stichproben, dass die Kontrollprobanden in den Bedingungen mit Störreizen der gleichen Modalität wie die zu beachtende Sequenz erwartungsgemäß signifikant langsamer reagierten als in den Bedingungen mit Störreizen der anderen Modalität ( $t_{(17)} = 4,2$ ;  $p = 0,001$ ), während dieser Vergleich bei den Patienten keinen Unterschied zwischen den Bedingungen erbrachte ( $t_{(17)} = 1,5$ ;  $p = 0,153$ ).

Zwei  $t$ -Tests bei gepaarten Stichproben zeigten, dass die Patienten entgegen der Annahme tendentiell mehr Fehler in den Bedingungen mit zufälligen Störreizen machten, verglichen mit den Bedingungen mit geordneten Störreizen ( $t_{(17)} = 2,0$ ;  $p = 0,059$ ), während dieser Vergleich für die Kontrollprobanden keinen Unterschied zwischen den Bedingungen erbrachte ( $t_{(17)} = 0,9$ ;  $p = 0,378$ ). Zwei  $t$ -Tests bei unabhängigen Stichproben ergaben, dass die ADHS-Patienten im Vergleich zu der Kontrollgruppe sowohl in den Bedingungen mit geordneten Störreizen ( $t_{(34)} = 2,6$ ;  $p = 0,015$ ) als auch in den Bedingungen mit zufälligen Störreizen ( $t_{(34)} = 3,3$ ;  $p = 0,003$ ) höhere Fehlerraten aufwiesen.

Auch nach Anwendung der Bonferroni-Korrektur für multiple Vergleiche (hier jeweils zwei) zum Schutz gegen falsch-positive Ergebnisse und einer entsprechenden Anpassung des Signifikanzniveaus für post-hoc *t*-Tests auf  $p = 0,05$  (entsprechend eines unkorrigierten  $p = 0,025$ ) blieben die statistisch bedeutsamen Effekte signifikant.

## 6.4 Diskussion

In den zwei dargestellten Verhaltensexperimenten wurden erwachsene Patienten mit der ADHS im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden untersucht. Wie auch bei der Untersuchung der Patienten mit einer ventrolateralen prämotorischen Läsion (Kapitel 5) kamen in beiden Experimenten nicht-motorische Sequenzparadigmen zur Anwendung. Beide Experimente zielten auf die Testung prämotorischer Funktionen ab, jedoch mit unterschiedlicher Betonung. Im bewegungsrelatierten Experiment war die aufmerksame Beobachtung wiederholter Bewegung erfordert, während das abstrakte Sequenzexperiment die Sequenzierungsleistung ungegenständlicher visueller oder auditiver Reize (Kreis- und Tonabfolgen) testete. Darüber hinaus beanspruchten die Bedingungen mit zusätzlich zur abstrakten Sequenzaufgabe präsentierten Störreizen die Fähigkeit, aufgabenirrelevante Reize derselben oder einer anderen Sinnesmodalität zu hemmen, eine als vom präfrontalen Kortex vermittelt betrachtete exekutive Funktion (Fuster, 1997). Hinsichtlich der neuralen Grundlagen der ADHS (siehe Abschnitt 6.1.2) werden derzeit neben dem im Vordergrund stehenden präfrontalen Kortex auch Normabweichungen innerhalb des prämotorischen Kortex sowie subkortikale Auffälligkeit diskutiert, wenngleich die Zusammenhänge noch nicht vollständig verstanden sind. Die neuropsychologischen Auffälligkeiten der ADHS (siehe Abschnitt 6.1.1) lassen sich zusammenfassend durch Defizite in kognitiven Kontrollprozessen charakterisieren, die Aufmerksamkeit und exekutive Funktionen vermitteln (Kaplan & Stevens, 2002). Die Aufmerksamkeitsdefizite treten vordergründig als eine beeinträchtigte Vigilanzleistung auf (Barkley, 1997b; Faigel et al., 1995), die für die Verarbeitung fortlaufend präsentierter geordneter Reize, wie sowohl im bewegungsrelatierten Experiment als auch im abstrakten Sequenzexperiment angewendet, erforderlich ist.

Insofern der prämotorische Kortex bei der ADHS als funktionell beeinträchtigt diskutiert wird (Castellanos et al., 1996; Filipek et al., 1997; Mostowsky et al., 2002; Zametkin et al., 1990) und die Bewegungsbeobachtungsaufgabe die Fähigkeit zur andauernden Aufmerksamkeit beanspruchte, konnten im bewegungsrelatierten Experiment Einschränkungen der Verhaltensleistung für die ADHS-

Patienten im Vergleich zu der Kontrollgruppe angenommen werden. Da sich aber in der prämotorischen Funktion der perzeptuellen Verarbeitung motorischer Informationen im Gegensatz zur perzeptuellen Verarbeitung neuartiger Informationen im abstrakten Sequenzexperiment durch die alltäglichen Bedingungen eine offenbar hochtrainierte Funktion darstellt, wie bereits auf der Grundlage der Verhaltensdaten der Patienten mit einer direkten Schädigung des prämotorischen Kortex nahe gelegt werden konnte, würde sich diese Aussage insofern auch bei den Patienten mit der ADHS allgemein bestätigen, als dass die Patienten im Vergleich zu der Kontrollgruppe in der Bewegungsbeobachtung nicht beeinträchtigt sein sollten. Diese Annahme wurde durch die Ergebnisse bestätigt. Die ADHS-Patienten zeigten, wie auch die Patienten mit einer Läsion innerhalb des lateralen prämotorischen Kortex (siehe Abschnitt 5.3.1), keine Beeinträchtigung in der sequentiellen Verarbeitung konkreter anschaulicher Reize. Weder für die Fehleraten noch für die Reaktionszeiten wurde ein Unterschied zwischen der Patienten- und der Kontrollgruppe errechnet. Demnach waren die untersuchten ADHS-Patienten in der Lage, eine Aufmerksamkeit erfordernde Bewegungsbeobachtungsaufgabe zu bewältigen<sup>16</sup>.

Auch die erste Hypothese für das abstrakte Sequenzexperiment stützte sich auf die Verhaltensdaten der Patienten mit einer ventrolateralen prämotorischen Läsion (siehe Abschnitt 5.3.1) und ließ ebenfalls für die Patienten mit der ADHS im Vergleich zu der Kontrollgruppe eine generelle Beeinträchtigung in der Verarbeitung fortlaufend präsentierter abstrakter geordneter Reize unter verschiedenen Aufmerksamkeitsanforderungen erwarten. Wie für die Patienten mit einer ventrolateralen prämotorischen Läsion in Abschnitt 5.4 diskutiert, sind die Anforderungen der abstrakten Sequenzaufgabe im Alltag nicht trainierbar, sodass auch die Patienten mit der ADHS in der perzeptuellen Verarbeitung abstrakter neuartiger Informationen im Gegensatz zu der perzeptuellen Verarbeitung motorischer alltagsnaher Information (wie im bewegungsrelatierten Experiment) diese nicht flexibel bewältigen sollten. Darüber hinaus erforderte auch die abstrakte Sequenzaufgabe eine fortdauernde Aufmerksamkeit auf die sequentiellen Reize und beanspruchte somit die bei Patienten mit der ADHS als gestört betrachtete Vigilanzfunktion (Barkley, 1997b; Faigel et al., 1995), was ebenso ursächlich zu einer

---

<sup>16</sup> Den Daten ist jedoch die geringe Stichprobengröße und die damit verbundene große Streuung kritisch anzumerken. Auch wenn post hoc nicht anzunehmen ist, dass die Erhebung einer ausreichenden Anzahl an Patientenfällen (und eine entsprechende Größe der Kontrollgruppe) zu einem signifikanten Effekt führen würde, wären die Daten statistisch stärker gewichtet. Aus organisatorischen Gründen war aber die Erhebung weiterer ADHS-Patienten nicht möglich.

beeinträchtigen Verhaltensleistung der Patienten mit der ADHS beitragen konnte. Diese auf der Grundlage eines bei der ADHS angenommenen prämotorisch gelagerten funktionellen Defizits formulierte Hypothese wurde durch die Ergebnisse bestätigt.

Indes aber hinsichtlich der neuralen Grundlagen der ADHS hauptsächlich die präfrontalen Korrelate diskutiert werden, läge eher eine funktionelle Beeinträchtigung der exekutiven Funktionen nahe, die als vom präfrontalen Kortex vermittelt betrachtet werden (Fuster, 1997). Demnach hätten die ADHS-Patienten die reine serielle Prädiktionsaufgabe (ohne Störreize), die allein die prämotorischen Funktionen testet, problemlos bewältigen können. Eine beeinträchtigte Verhaltensleistung würde nur in den Bedingungen mit Störreizmanipulation zum Ausdruck kommen, da in diesen wiederum die exekutive Funktion zur Hemmung aufgabenirrelevanter Reize erforderlich war.

Im Gegensatz zu den Daten des bewegungsrelatierten Experiments war die Verhaltensleistung der ADHS-Patienten in der abstrakten Sequenzaufgabe bezüglich der Fehlerraten generell deutlich beeinträchtigt. Sowohl in den Bedingungen ohne Störreize als auch in den Bedingungen mit Störreizmanipulation machten die ADHS-Patienten signifikant mehr Fehler als die gesunden Kontrollprobanden. Bezüglich der Störreizmanipulation wurde aufgrund der beeinträchtigten Fähigkeit der Patienten mit der ADHS zur Hemmung nicht-relevanter Reize (Barkley, 1997b) eine spezifische Beeinträchtigung der Patienten im Vergleich zu der Kontrollgruppe in den Bedingungen mit Störreizen angenommen. Die ADHS-Patienten sollten im Vergleich zu der Kontrollgruppe einen signifikant größeren Einbruch in den Bedingungen mit Störreizen zeigen als in den Bedingungen ohne Störreize. Entgegen dieser Annahme zeigten die ADHS-Patienten jedoch keinen spezifischen Einbruch in den Bedingungen mit Störreizen. Beide Gruppen machten in den Bedingungen mit Störreizen zwar mehr Fehler als in den Bedingungen ohne Störreize, im Vergleich zu der Kontrollgruppe zeigten die ADHS-Patienten aber keinen überproportionalen Einbruch.

Die Ergebnisse legen nahe, dass die ADHS-Patienten in der Lage waren, die für die Aufgabe relevante und oftmals dem präfrontalen Kortex zugeschriebene exekutive Fähigkeit zur Hemmung von Störreizen aufzubieten. Die Präsentation der Störreize führte zwar nicht zu einer mit den gesunden Kontrollprobanden vergleichbaren Verhaltensleistung (was auch nicht erwartet wurde), aber nicht zu einer mit der zusätzlichen Präsentation der Störreize einhergehenden eskalierenden Fehleranzahl. Die Daten passen gut zu den von Halperin und Schulz (2006) diskutierten Einschränkungen der Annahme, den präfrontalen Kortex in der

ursächlichen Rolle in der Entwicklung der ADHS aufgrund gestörter exekutiver Funktionen zu betrachten, insofern als dass die Bewältigung exekutiver Anforderungen eng mit der späten neuralen und funktionellen Reifung dieser Kortexregion verbunden ist. Folglich könnten der präfrontale Kortex und seine funktionellen Verbindungen vielmehr zu einer rückläufigen ADHS-Symptomatik beitragen.

Die wie erwartet generell deutlich erhöhte Fehlerrate der Patienten mit der ADHS verglichen mit den gesunden Kontrollprobanden in der abstrakten Sequenzaufgabe steht in Einklang mit der Annahme einer prämotorischen Beeinträchtigung. Demnach gelang es den ADHS-Patienten nicht, eine neuartige und alltagsfremde Aufgabe, die die prämotorische Funktion der perzeptuellen Verarbeitung abstrakter Reize testet, im Vergleich zu der anschaulichen und alltagsnahen Bewegungsbeobachtungsaufgabe, die eine hochtrainierte prämotorische Funktion testet, kognitiv flexibel zu bewältigen.

Des Weiteren wurden spezifische Beeinträchtigungen in der Verhaltensleistung hinsichtlich der unter der Störreizmanipulation erzeugten unterschiedlichen Aufmerksamkeitsanforderungen angenommen, die in größerem Maße bei den ADHS-Patienten im Vergleich zu der Kontrollgruppe ausgeprägt sein sollten: Die Bedingungen mit Störreizen in derselben Modalität wie die zu beachtende Sequenz sollten im Gegensatz zu den Bedingungen mit Störreizen in der anderen Modalität wie die zu beachtende Sequenz und die Bedingungen mit regelhaft geordneten Störsequenzen sollten im Gegensatz zu den Bedingungen mit zufällig präsentierten Störsequenzen schwerer und langsamer zu bearbeiten sein. In Bezug auf die Störreizmodalität zeigte sich der erwartete Effekt einer vorzugsweisen Ausrichtung der Aufmerksamkeit über die Modalitäten hinweg (siehe Duncan, Martens und Ward, 1997; Hein, Parr und Duncan, 2006) in beiden Gruppen gleichermaßen. Hingegen erbrachte die Auswertung zur Störreizabfolge eine Interaktion der Fehlerraten, jedoch dergestalt, dass die ADHS-Patienten tendenziell mehr Fehler bei den zufälligen Störsequenzen machten, im Vergleich zu den geordneten Störsequenzen, während beide Bedingungen der Störreizabfolge bei den Kontrollprobanden keinen signifikanten Unterschied aufzeigten. Die Annahme einer geringeren Beeinflussung der Aufmerksamkeit durch zufällig präsentierte Störreize im Vergleich zu regelhaft präsentierten Störreizen (siehe auch Heuer & Schmidtke, 1996; Nejati, Garusi Farshi, Ashayeri und Aghdasi, 2008) wurde nicht bestätigt, sodass die Abfolge der Störreize keinen wesentlichen Einfluss auf die Verhaltensleistung hatte.

Die in den Experimenten verwendeten Aufgaben waren, vergleichbar denen, die für die Testung der Patienten mit einer ventrolateralen prämotorischen Läsion



angewendet wurden (Kapitel 5), zwar von struktureller Ähnlichkeit, insofern die visuellen und auditiven Reize sequenziell präsentiert wurden und somit eine Sequenzierungsleistung erforderlich war, unterschieden sich aber hinsichtlich der perzeptuellen Eigenschaften des Reizmaterials. Wie bereits dargestellt, legen die Ergebnisse nahe, dass die ADHS mit einer Störung prämotorischer Funktionen einhergeht, sofern diese nicht mit einer Bewegungsbeobachtungsaufgabe, sondern mit einer abstrakten Sequenzaufgabe getestet werden. Die funktionelle Beeinträchtigung des prämotorischen Kortex zeigte sich bei den ADHS-Patienten, und mit dem Zusatz einer wahrscheinlich weitestgehenden Kompensation der Funktion vergleichbar auch bei den Patienten mit einer ventrolateralen prämotorischen Läsion, weniger in der alltäglich hochtrainierten Fähigkeit der perzeptuellen motorischen Sequenzierungsleistung, sondern erst bei einer neuartigen Anforderung wie die der perzeptuellen abstrakten Sequenzierung.

In Hinblick auf die klinische Anwendbarkeit könnte nur die abstrakte Sequenzaufgabe zur diagnostischen Abklärung einer ADHS beitragen und zur Darstellung einer prämotorischen Funktionsstörung dienen. Jedoch erlaubt es die Aufgabe mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht, die für die ADHS charakteristischen vom präfrontalen Kortex gesteuerten exekutiven Defizite aufzuzeigen. Sicher wäre es aber sinnvoll, die gängigen Verfahren der neuropsychologischen Diagnostik<sup>17</sup> um die abstrakte Sequenzaufgabe zu ergänzen, da einer prämotorischen funktionellen Beeinträchtigung bisher kaum Bedeutung beigemessen wurde.

Bisher wurden Patienten mit der ADHS fast ausschließlich mit experimentellen Aufgaben untersucht, die die präfrontal gelagerten exekutiven Funktionen beanspruchen, wie beispielsweise Aufmerksamkeitsaufgaben mit Störreizen sowie Anforderungen an die Antwortunterdrückung, Aufgabenwechselfaradigmen oder Planungsaufgaben (Überblick siehe Hervey et al., 2004). Dies ist darauf zurückzuführen, dass Patienten mit der ADHS neben der verminderten Aufmerksamkeits- und Konzentrationsfähigkeit und der damit verbundenen verstärkten Ablenkbarkeit vordergründig Beeinträchtigungen bei solchen komplexen Anforderungen aufweisen (King et al., 2007; Nigg et al., 2005, siehe auch Metaanalyse von Willcutt et al., 2005), wengleich die Ergebnisse der zahlreichen Studien

---

<sup>17</sup> Zur neuropsychologischen diagnostischen Abklärung der untersuchten ADHS-Patienten in der Tagesklinik für kognitive Neurologie der Universität Leipzig wurden neben einer Grobklassifikation des Intelligenzniveaus und Fragebogenerhebungen standardisierte neuropsychologische Testverfahren aus den Bereichen Aufmerksamkeit, Exekutivfunktionen und Gedächtnis angewendet (eine ausführliche Darstellung findet sich in der Diplomarbeit von Diplom-Psychologin M. Paucke (2006)).

auch Widersprüchlichkeiten aufweisen (Halperin & Schulz, 2006). Vor diesem Hintergrund scheinen die dargestellten Experimente die ersten zu sein, die das Ziel verfolgten, die funktionelle Störung des prämotorischen Kortex bei der ADHS zu testen.

Bezüglich der Präsentation von visuellen oder auditiven Störreizen (Kreisobjekte oder Geigentöne) zusätzlich zu der zu beachtenden Reizabfolge im abstrakten Sequenzexperiment war die Verhaltensleistung der erwachsenen ADHS-Patienten besser als erwartet. In diesem Zusammenhang lässt sich eine Studie zur kindlichen ADHS anführen, bei der interessanterweise stärkere Störreize erforderlich waren, um eine bestmögliche kognitive Leistung zu erzielen (Söderlund, Sikström und Smart, 2007), wenngleich für die ADHS eine verstärkte Ablenkbarkeit in Verbindung mit der verminderten Aufmerksamkeits- und Konzentrationsfähigkeit charakteristisch ist (siehe Abschnitte 6.1 und 6.1.1). Während der Präsentation von Störgeräuschen (sogenanntes weißes Rauschen mit konstanter Amplitude) erbrachte die Untersuchung von Kindern mit der ADHS eine verbesserte kognitive Leistung in dieser Gruppe im Vergleich zu Kontrollgruppe, deren Leistung sich sogar verschlechterte. Die Autoren schlussfolgerten eine Einstellung des optimalen Rauschens über das dopaminerge Neurotransmittersystem, das bei der ADHS, wie bereits in Abschnitt 6.1.2 ausgeführt, Fehlregulationen aufweist (Dougherty et al., 1999; Ernst et al., 1998; Krause et al., 2000; Todd, 1992). Nach dem sogenannten "Modell der angemessenen Gehirnerregung" (*Moderate Brain Arousal model*, Sikström & Söderlund, 2007), fließt das Rauschen in der Umwelt über das perzeptuelle System als innerliches Rauschen in das neurale System ein, und erzeugt eine zufallsabhängige Resonanz, die das Rauschen für die kognitive Leistung nutzt und die wiederum vom Dopamin-Spiegel im Neurotransmittersystem abhängt. Das optimale Rauschen erzeugt entsprechend eine gemäßigte Gehirnerregung, die zu einer gut funktionierenden Verhaltensleistung führt, indes entweder zu wenige oder zu viele Reize aufgrund einer Untererregung bzw. Übererregung im Gehirn die kognitive Leistung vermindern. Nach Ansicht von Söderlund et al. benötigen Menschen mit einem niedrigen Dopamin-Spiegel (wie die Patienten mit der ADHS) daher stärkere Störreize für eine bestmögliche kognitive Leistung. Auf der Grundlage eines Literaturüberblicks setzen die Autoren jedoch bestimmte Bedingungen für einen solchen Effekt voraus. Zum einen müssen die Störgeräusche andauernd dargeboten werden (und nicht die Aufmerksamkeit ablenken) sowie ein hohes Energieniveau auf allen Frequenzen (wie beim weißen Rauschen) aufweisen. Darüber hinaus schwankt der Grad der förderlichen Störgeräusche zwischen verschiedenen Gruppen und sollte daher auf einer individuellen Grundlage beurteilt werden. Des Weiteren hat eine

medikamentöse Behandlung der ADHS, ein Faktor der in der Studie von Söderlund et al. nicht kontrolliert untersucht wurde, sehr wahrscheinlich einen Einfluss auf die Verhaltensleistung.



## 7 Stotternde männliche Versuchsteilnehmer

Dieses Kapitel befasst sich mit der Untersuchung der Verhaltensleistung (Verhaltensexperiment 5) von erwachsenen Versuchsteilnehmern, die die Sprachentwicklungsstörung des ideopathischen Stotterns aufweisen, welche in der Kindheit beginnt und ins Erwachsenenalter persistiert. Das Stottern lässt sich zwar nicht nur als reines sprachmotorisches Problem charakterisieren, steht aber aufgrund dessen eng mit gestörten prämotorischen Funktionen in Zusammenhang. Da das Stottern nicht mit generellen kognitiven Defiziten einhergeht, birgt auch die Untersuchung von erwachsenen stotternden Versuchsteilnehmern den Vorteil, den Schwierigkeiten, die mit der Testung neurologischer Patienten verbunden sind, auszuweichen. Die Testung der Verhaltensleistung von stotternden männlichen Versuchsteilnehmern im Vergleich zu nicht-stotternden Kontrollprobanden verfolgte, wie auch die Untersuchung der Patienten mit einer Läsion innerhalb des prämotorischen Kortex (Kapitel 5) sowie der ADHS-Patienten (Kapitel 6), das Ziel, die Rolle der prämotorischen Funktion der perzeptuellen Sequenzierungsleistung bei diesem Störungsbild zu untersuchen. Mögliche Fehlregulationen in Verbindung mit gestotterter Sprache, bei denen der mediale prämotorische Kortex (supplementär-motorische Area) beteiligt ist, würden über den lateralen Anteil des prämotorischen Kortex ausgeglichen und langfristig zu einem Trainingseffekt führen, der sich wiederum in der Verhaltensleistung aufzeigen würde. Es wurde ein nicht-sprachliches Rhythmusparadigma<sup>18</sup> verwendet, in dem die perzeptuelle Verarbeitung von Tonsequenzen erforderlich war.

In der anschließenden Einleitung wird nach einer Definition des ideopathischen Stotterns, seiner Einordnung in die Klassifikationssysteme ICD-10 und

---

<sup>18</sup> Dieses Experiment wurde auch im Rahmen der Diplomarbeit von Diplom-Psychologin S. Dietrich (2005) an der Universität Leipzig dargestellt.

DSM-IV und seiner differentialdiagnostischen Abgrenzung im Abschnitt 7.1.1 ein Abriss der Ursachenmodelle und der zugrunde liegenden bildgebenden Befunde gegeben.

## 7.1 Einleitung

Idiopathisches Stottern (*persistent developmental stuttering*) beginnt ohne ersichtlichen Grund in der Kindheit typischerweise zwischen dem 2. und 5. Lebensjahr (Büchel & Sommer, 2004). Das Kernverhalten (äußere Symptomatik) dieser Redeflussstörung, die eine große interindividuelle Variabilität aufweist, besteht aus Repetitionen, Prolongationen und Blocks. Als Sekundärsymptome treten sowohl Muskelanspannungen als auch Flucht- und Vermeidungsverhalten auf. Gefühle von Angst und Frustration und ein negatives Selbstbild kennzeichnen die innere Symptomatik (Natke, 2005). Die drei Hauptmerkmale der äußeren Symptomatik lassen sich wie folgt beschreiben:

- Repetitionen sind Wiederholungen von Wörtern (kann-kann-kann), Silben (ka-ka-kann) und Lauten (k-k-kann). Ein durch Repetitionen gekennzeichnetes Sprechmuster wird als klonisches Stottern bezeichnet.
- Prolongationen sind Unterbrechungen des Redeflusses, bei denen die Lautproduktion beziehungsweise der Atemfluss fortgesetzt wird (fffffast, aaa-aaber). Der Buchstabe wird gehalten und das Wort gedehnt wahrgenommen.
- Blocks sind Unterbrechungen in der Artikulation, bei denen die Lautproduktion, der Atemfluss und auch die Gestik unterbrochen werden. Ein durch häufiges Innehalten gekennzeichnetes Sprechmuster wird als tonisches Stottern bezeichnet.

Die Klassifikation einer Stottersymptomatik nach tonisch beziehungsweise klonisch hat jedoch in der klinischen Linguistik wenig Bedeutung, da die meisten stotternden Menschen einer Mischform zuzuordnen sind.

In die Klassifikationssysteme psychischer Störungen wird Stottern eingeordnet, da es nicht nur als reines sprachmotorisches Problem betrachtet werden kann, sondern mit psychischen Auffälligkeiten und Verhaltensstörungen verbunden ist. Im ICD-10 ist Stottern unter den „sonstigen Verhaltens- und emotionalen Störungen mit Beginn in der Kindheit und Jugend“ (F98.5) klassifiziert, während im DSM-IV die Zuordnung direkt unter die „Störungen im Kleinkindalter, in der Kindheit und Adoleszenz“ (307.0) fällt.

Nach Natke (2005) sind ca. 5% aller Kinder betroffen. Etwa doppelt so viele Jungen wie Mädchen beginnen zu stottern. Ein Rückgang der Stottersymptomatik bis zur Pubertät ist häufig (60%-80%) und tritt vor allem bei Mädchen auf (siehe auch Ambrose, Cox und Yairi, 1997). Daher verschiebt sich das Geschlechterverhältnis bis ins Erwachsenenalter auf 4:1 bis 5:1 Männer zu Frauen. Die Prävalenz des Stotterns bei älteren Kindern und Erwachsenen liegt bei ca. 1%. Da familiäre Häufungen des Stotterns berichtet werden, ist ein genetischer Faktor bei der Entwicklung des Stotterns sehr wahrscheinlich (Ambrose, Yairi und Cox, 1993; Felsenfeld, 2002; Felsenfeld et al., 2000; Viswanath, Lee und Chakraborty, 2004), und auch das anhaltende und rückgängige Stottern weisen eine gemeinsame genetische Ursache auf (Ambrose et al., 1997; Dworzynski, Remington, Rijdsdijk, Howell und Plomin, 2007).

Differentialdiagnostisch sind abgesehen von einem sensorischen Defizit sowie Zwangs- und Ticstörungen folgende Sprech- und Sprachstörungen vom ideopathischen Stottern abzugrenzen:

- Mutismus, eine psychoreaktiv bedingte Sprech- beziehungsweise Sprachverweigerung bei vorhandener Sprech- und Sprachfähigkeit;
- Poltern, das durch eine Desynchronisation von Planung, Ausführung und Kontrolle des Sprechens gekennzeichnet ist und sich in überstürztem Sprechen, Verschlucken von Lauten oder hastiger, undeutlicher Aussprache äußert;
- Dyslalie (= Stammeln), eine Unfähigkeit, Sprachlaute entsprechend dem phonologischen Regelsystem der Muttersprache altersüblich zu erwerben, auszusprechen und zu gebrauchen;
- Dysarthrie, eine Störung der Sprechbewegung aufgrund einer Gehirnschädigung;
- Erworbenes Stottern mit einem plötzlichen Beginn im Erwachsenenalter, beispielsweise nach einer Gehirnschädigung.

### **7.1.1 Ursachenmodelle und neurale Grundlagen des Stotterns**

Der langen geltenden Annahme, Stottern auf außerhalb des Gehirns gelegene motorische Fehlfunktionen der Zunge und/oder des Kehlkopfes zurückzuführen, ist heute die neurale Ursachenforschung von Fehlfunktionen im Gehirn gewichen (Maguire, Riley und Yu, 2002). Trotz umfangreicher Forschungen wird immer noch eine Vielzahl von Theorien der Pathophysiologie des Stotterns diskutiert.

Bereits in den 20er Jahren formulierte Samuel T. Orton (1927) die Idee der „Zerebralen Dominanz-Theorie“ (*Cerebral Dominance Theory*), nach der Stottern Ausdruck von ungeordneten oder wechselnden zerebralen Dominanzverhältnissen ist. Orton führte dies auf das Phänomen des Ausbruchs der Stottersymptomatik bei linkshändigen Kindern zurück, die zur Rechtshändigkeit gezwungen wurden beziehungsweise der Symptombesserung, wenn der Gebrauch der linken Hand wieder erlaubt war. Mit der Entwicklung bildgebender Verfahren wurde diese Annahme einer fehlenden linksseitigen Hemisphärendominanz für Sprechen und Sprache bei erwachsenen stotternden Menschen durch funktionelle und strukturell-anatomische Befunde bestärkt. Beispielsweise zeigten Braun et al. (1997) bei stotternden Erwachsenen unter Anwendung der PET Aktivierungen linkshemisphärischer Gehirnregionen in Verbindung mit der Produktion von gestotterter Sprache, während Aktivierungen rechtshemisphärischer Gehirnregionen in Zusammenhang mit abgeschwächten Stottersymptomen gefunden und als Kompensationsmechanismen interpretiert wurden. Mit der Diffusionsbildgebung stellten Sommer, Koch, Paulus, Weiller und Büchel (2002) bei stotternden Erwachsenen im Vergleich zu nicht-stotternden Kontrollprobanden eine linkshemisphärisch verminderte Diffusion im posterioren Anteil des inferioren frontalen Gyrus (*Gyrus frontalis inferior*, angrenzend an die primär-motorische Repräsentation von Zunge und Kehlkopf) fest und führten dies auf eine Trennung der Fasern der weißen Substanz im temporo-frontalen Netzwerk für die Sprachwahrnehmung und -produktion zurück. Unter Verwendung der voxelbasierten Morphometrie wiesen Jäncke, Hänggi und Steinmetz (2004) bei stotternden Erwachsenen im Vergleich zu nicht-stotternden Kontrollprobanden ein rechtshemisphärisch erhöhtes Volumen der weißen Substanz im sprach- und sprechrelevanten Netzwerk nach, das den superioren temporalen Gyrus (*Gyrus temporalis superior*), den inferioren und den mittleren frontalen Gyrus (*Gyrus frontalis inferior* und *Gyrus frontalis medius*) sowie den präzentralen Gyrus (*Gyrus precentralis*), d.h. vor allem die nahe gelegenen somatosensorischen Repräsentation des Gesichts und des Mundes umfasste. Zudem konnten die Autoren bei den stotternden Versuchsteilnehmern ein symmetrisches Volumen der weißen Substanz im auditorischen Kortex aufzeigen, während bei den nicht-stotternden Kontrollprobanden eine asymmetrische Verminderung der weißen Substanz in dieser Region der linken Hemisphäre vorlag (siehe auch PET-Studie von Braun et al., 1997). In einer neueren Studie unter Anwendung der voxelbasierten Morphometrie konnten diese Befunde weitestgehend betätigt werden (Beal, Gracco, Lafaille und De Nil, 2007). Auch Foundas et al. (2003) fanden in den volumetrischen MRT-Aufnahmen von stotternden Erwachsenen nicht-repräsentative Hemisphärenasymmetrien der Gehirnvolumen,



allerdings des präfrontalen Kortex und des okzipitalen Kortex. Frühere Daten von Foundas, Bollich, Corey, Hurley und Heilman (2001) deuteten indes auf makroanatomische Auffälligkeiten innerhalb der kortikalen Areale für Sprechen und Sprache bei erwachsenen stotternden Menschen. Bisher wurden jedoch diese Befunde einzigartiger kortikaler anatomischer Strukturen, wie beispielsweise das Vorhandensein zusätzlicher Gyri und die größere Variabilität gyraler Muster, nicht eindeutig bestätigt.

Neben den fehlenden zerebralen Dominanzverhältnissen innerhalb der linkshemisphärischen sprachmotorischen Gehirnregionen zeichneten funktionelle Studien das Bild unterschiedlicher Aktivierungsmuster bei stotternden Erwachsenen im Vergleich zu nicht-stotternden Kontrollprobanden. Fox et al. (1996, 2000) berichteten, basierend auf PET-Daten, sowohl positive als auch negative mit Stottern verbundene neuronale Korrelate. Neben einer betont rechtshemisphärischen zerebralen Überaktivität in motorisch assoziierten (für die Sprachproduktion verantwortlichen) Arealen, d.h. im inferioren BA 4 (primär-motorische Mundregion), im medialen BA 6 (supplementär-motorische Area) und lateralen BA 6/44 (inferiorer Anteil des lateralen prämotorischen Kortex), in der anterioren Insel sowie betont linkshemisphärisch im Zerebellum zeigte sich eine Deaktivität innerhalb des temporalen Kortex (BA 21/22, superiorer und mittlerer temporaler Gyrus), der Regionen für die Wahrnehmung und Verarbeitung auditiver Informationen. Auf dieser Grundlage wurde das sogenannte „Sprach-Motorische-Modell“ des Stotterns (*speech-motor-model*, siehe R. J. Ingham, 1998, 2001) im Sinne einer gestörten Wechselbeziehung zwischen prämotorischen Arealen (beziehungsweise der anterioren Insel/dem Broca-Areal) und temporalen Arealen diskutiert. Demnach wären die Fehlregulationen innerhalb des Temporallappens während des Sprechens entweder die Folge von oder das Ergebnis aus einem Zusammenbruch der Sequenzierungsprozesse innerhalb des prämotorischen Kortex zu verstehen, die bei der phonologischen Planung beteiligt sind.

Dass aber Stottern nicht allein auf eine sprechmotorische Fehlfunktion, d.h. auf Defizite in der zeitlichen Abstimmung von Planung und Ausführung des Sprechens zurückzuführen ist (R. J. Ingham, Fox, J. C. Ingham und Zamarripa, 2000), griffen auch Forster und Webster (2001) auf. Nach Ansicht der Autoren würden neben Fehlregulationen der sprechmotorischen Kontrolle auch abweichende zwischenhemisphärische Verbindungen, vor allem jene, die die supplementär-motorische Area beanspruchen, die Grundlage des Stotterns bilden. Diese Annahme steht eng mit der Theorie von Orton (1927) in Verbindung, die das Stottern auf normabweichende hemisphärische Dominanzverhältnisse

zurückführt. Zur Untersuchung dieser für Stotterer charakteristischen eigenartigen zwischenhemisphärischen Verbindungen führte Webster eine Reihe von Verhaltensstudien durch (Webster, 1985, 1986a, 1986b, 1987, 1988, 1989, 1990a, 1990b). Beispielsweise zeigte zwar die Verhaltensleistung stotternder Versuchsteilnehmer bei einer sequentiellen Finger-Klopf-Aufgabe, die mit der rechten oder der linken Hand auszuführen war, im Vergleich zu den nicht-stotternden Kontrollprobanden keine allgemeinen Fehlkoordinationen in der manuellen motorischen Kontrolle auf, und folglich wären die sequentiellen Antwortmechanismen bei stotternden Versuchsteilnehmern ebenso lateralisiert wie bei den flüssig sprechenden Probanden (Webster, 1990b). Dennoch erschienen nach Ansicht des Autors die linkshemisphärischen Mechanismen für die Kontrolle von räumlicher sequentieller Bewegung, diese Aufgabe mit der rechten Hand besser auszuführen als mit der linken Hand (siehe auch zum Beispiel Webster, 1985), für die Organisation und den Beginn neuer Antwortsequenzen nicht wirkungsvoll. Auch in einer sequentiell-motorischen Aufgabe, die mit beiden Händen auszuführen war, zeigten stotternde Versuchsteilnehmer nicht nur verlangsamte Antwortzeiten, ihr Ausführungsmuster zwischen der linken und der rechten Hand entsprach darüber hinaus nicht dem der nicht-stotternden Kontrollprobanden (Webster, 1990a).

Eine Störung der Informationsverarbeitung innerhalb der Basalganglien scheint beim Stottern ebenfalls von bedeutendem Einfluss zu sein. Ein ausführlicher Überblick zum möglichen Zusammenhang des Stotterns und dessen neuraler Ursache in den Basalganglien wurde von Alm (2004) dargestellt. Auf der Grundlage zweier Schleifensysteme, des internal gesteuerten Kreislaufes von den Basalganglien zum medialen prämotorischen Kortex (supplementär-motorische Area, siehe Alexander, 1997; Alexander et al., 1986; Wise et al., 1996) sowie des external gesteuerten Kreislaufes vom Zerebellum zum lateralen prämotorischen Kortex (Middleton & Strick, 1997; Strick, 1985) nimmt der Autor an, dass die „motorische“ Schleife (der „Basalganglien-Thalamo-Kortikalen“-Verarbeitungsschleifen nach Alexander et al., 1986) über das Putamen zur supplementär-motorischen Area eine Schlüsselrolle beim Stottern spielen könnte. Die ursächliche Fehlfunktion des Stotterns läge demnach in der gestörten Funktion der Basalganglien, den Beginn des nächsten motorischen Abschnitts beim Sprechen zeitlich zu takten. Ausgehend von dieser Fehlregulation sind die für das Sprechen bedeutenden Funktionen der supplementär-motorischen Area, die Steuerung von selbsterzeugten, automatisierten, komplexen und sequentiellen Bewegungen sowie dessen Funktion als zeitlicher Taktgeber für Bewegungen (Cunnington et al., 1996, siehe auch Kapitel 1, Abschnitt 1.2.2) betroffen.

Auf der Grundlage einer möglichen reduzierten linkshemisphärischen zerebralen Dominanz sowie der eigenen Daten, die strukturelle Auffälligkeiten der sprachmotorischen Gehirnregion der linken Hemisphäre aufzeigten, schlugen Sommer et al. (2002) vor, die funktionellen Befunde einer rechtsseitigen Überaktivität im primär-motorischen und prämotorischen Kortex (Fox et al., 1996, 2000) im Sinne eines Kompensationsmechanismus darzustellen, wie bereits von Braun et al. (1997) gefunden. Eine vergleichbare Diskussion lässt sich hinsichtlich der funktionellen Neuorganisation im Verlauf einer aphasischen Sprachstörung nach einer neurologischen Erkrankung infolge einer Läsion in der linken Hemisphäre finden. In diesem Zusammenhang stellt sich die Frage, ob sich der effektivere Mechanismus in der strukturellen Wiederherstellung der ursprünglich sprach- und sprechrelevanten linkshemisphärischen Gehirnregionen oder aber in der Verstärkung durch rechtshemisphärische Kompensationsareale ausdrückt (Cao, Vikingstad, George, Johnson und Welch, 1999; Karbe et al., 1998; Musso et al., 1999; Weiller et al., 1995; Winhuisen et al., 2007). Indes legte Alm (2004), wie zuvor umschrieben, ausgehend von der Annahme von Fehlfunktionen innerhalb des internal gesteuerten Kreislaufs (Basalganglien–supplementär-motorische Area) einen Ausgleichmechanismus im Sinne einer Bypass-Organisation dar, der das gestörte mediale System über den external gesteuerten lateralen Kreislauf (Zerebellum–lateraler prämotorischer Kortex) umgeht. Ebenso ein Bypass lässt sich auch beim Parkinson-Syndrom darstellen, eine Erkrankung die mit Fehlfunktionen der Basalganglien in Verbindung steht (siehe Abschnitt 1.3.1). Ausgehend von der Annahme, die charakteristische Hypokinesie auf eine Überaktivität der hemmenden Verbindungen von den Basalganglien zum Thalamus zurückzuführen, sind folglich die weiteren Verbindungen zum Kortex nicht ausreichend, um die Aktivität der motorischen Kortexareale (unter anderem der supplementär-motorischen Area) zu unterstützen (DeLong, 1990; Hanakawa, Katsumi et al., 1999; Playford et al., 1992; Rascol et al., 1992). Indes zeigte sich bei Parkinson-Patienten in Zusammenhang mit deren motorischer Leistung eine Überaktivität im lateralen prämotorischen Kortex, im parietalen Kortex und im Zerebellum (Rascol et al., 1997; Samuel et al., 1997), insbesondere wenn die Bewegung external geleitet war (Hanakawa, Fukuyama, Katsumi, Honda und Shibasaki, 1999). Hanakawa, Fukuyama, Katsumi, Honda und Shibasaki (1999) stellen beispielhaft für das Phänomen der „kinésie paradoxale“<sup>19</sup> („paradoxe Bewegung“; Souques, 1921a, 1921b, siehe auch Glickstein & Stein, 1991) einen „paradoxen

---

<sup>19</sup> Parkinson-Patienten mit einer deutlichen Hypokinesie sind erstaunlicherweise oft in der Lage, auf spezielle sensorische oder emotionale Reize schnelle Bewegungen auszuführen.

Gang“ bei Parkinson-Patienten dar, deren hypokinetischer Gang durch das Gehen über quer zur Laufrichtung ausgerichteten Linien eine eindeutige Verbesserung zeigte, verglichen mit entlang der Laufrichtung parallel verlaufenden Linien.

An diese Annahmen eines möglichen Ausgleichmechanismus beim Stottern knüpfen die sogenannten flüssigkeitsinduzierenden Techniken an, wie beispielsweise das Singen, das Sprechen mit Metronom, das Sprechen mit Akzent oder das Simultan- und Schattensprechen, d. h. das gleichzeitige bzw. zeitlich leicht verzögerte Mitsprechen des Therapeuten oder auch das Nachsprechen eines über Kopfhörer dargebotenen Textes. In Verbindung mit einer erhöhten Aufmerksamkeit helfen die äußeren (externen) Zeitgeber, der automatisierten Sprechunflüssigkeit, die auf Fehlfunktionen innerhalb der internen Sprachschleife zurückzuführen sind (Maguire et al., 2002), auszuweichen, und so auf Mechanismen zurückzugreifen, die flüssige Sprache produzieren.

### **7.1.2 Hypothese**

Die dargestellte Verhaltensstudie mit stotternden männlichen Versuchsteilnehmern verfolgte ebenso wie die Untersuchung der Patienten mit einer ventrolateralen prämotorischen Läsion (Kapitel 5) sowie der ADHS-Patienten (Kapitel 6) das Ziel, die Rolle der prämotorischen Funktion der perzeptuellen Sequenzierungsleistung bei diesem Störungsbild zu untersuchen. Insofern Stottern (wie auch die ADHS) nicht mit generellen kognitiven Defiziten einhergeht, kann auch durch die Untersuchung stotternder Probanden den Schwierigkeiten in Zusammenhang mit der Testung neurologischer Patienten ausgewichen werden. Das Stottern lässt sich zwar nicht nur als reines sprachmotorisches Problem charakterisieren, steht aber aufgrund dessen eng mit gestörten prämotorischen Funktionen in Zusammenhang.

Bezüglich der neuralen Grundlagen des Stotterns wird ein gestörter internal gesteuerter Verarbeitungskreislauf von den Basalganglien zum medialen prämotorischen Kortex (supplementär-motorische Area) bei stotternden Erwachsenen angenommen. Davon ausgehend müsste ein Bypass über den external gesteuerten Verarbeitungskreislauf vom Zerebellum zum lateralen prämotorischen Kortex verlaufen (Alm, 2004, siehe Abschnitt 7.1.1). Solch ein Kompensationsmechanismus würde dieses externe (laterale) System auf lange Sicht trainieren und stotternden Erwachsenen, die einen solchen Effekt aufweisen, sehr spezifische funktionelle Vorteile bieten. Zur nicht-sprachlichen Untersuchung der sequentiellen Verarbeitung bei stotternden männlichen Versuchsteilnehmern wurde in Anlehnung an die serielle Prädiktionsaufgabe eine auditives Rhythmusparadigma

verwendet, bei dem zwei unmittelbar nacheinander präsentierte Tonsequenzen auf ihre Gleichheit oder Ungleichheit zu beurteilen waren. Es war anzunehmen, dass die stotternden Probanden in der Rhythmusaufgabe, die dieses externe (laterale) System gezielt beansprucht, eine *generell* bessere Verhaltensleistung zeigen als die nicht-stotternden Kontrollprobanden. Diese Hypothese würde sich in einem Haupteffekt GRUPPE bestätigen finden.

## 7.2 Methode

### 7.2.1 Versuchsteilnehmer

An dem Experiment nahmen 20 erwachsene stotternde Männer im Alter von 17-38 Jahren (mittleres Alter 26,8 Jahre) mit einer durchschnittlichen Schulbildung von 11,0 Jahren teil. Für jeden stotternden Probanden wurde als Kontrolle ein in Alter, Bildung und Händigkeit entsprechender nicht-stotternder Proband untersucht.

Die Händigkeit wurde mittels des Oldfield-Händigkeits-Fragebogen (Oldfield, 1971) bestimmt. Alle Versuchsteilnehmer hatten eine normale oder korrigierte Sehschärfe und ein normales oder korrigiertes Hörvermögen. Vor der Teilnahme gaben alle stotternden Probanden ihr schriftliches Einverständnis zur Untersuchung ab und der Teilnahmeaufwand wurde durch ein Entgelt entschädigt. Die experimentellen Richtlinien waren durch den örtlichen Ethikrat der Universität Leipzig genehmigt. Die Daten wurden anonym behandelt.

Die stotternden Probanden wurden durch eine Anzeige in der „Leipziger Volkszeitung“ sowie durch Anschreiben der niedergelassenen Logopäden in Leipzig kontaktiert. Aufgrund der Prävalenzrate mit einer Bevorzugung des männlichen Geschlechts sowie mangelnder Forschungsbefunde über Stottern bei Frauen wurden nur männliche stotternde Versuchsteilnehmer gesucht. Die stotternden Männer oder deren Angehörige nahmen telefonisch oder per Email Kontakt mit einem an der Tagesklinik für kognitive Neurologie der Universität Leipzig tätigen Klinischen Linguisten des Bundesverbandes Klinische Linguistik (F. Regenbrecht) auf, der dort ein ausführliches anamnestisches Interview sowie eine linguistische Untersuchung der stotternden Probanden zur Klassifikation der Schweregrade des Stotterns durchführte. Die linguistische Untersuchung umfasste das laute Lesen eines unbekanntes Textes und ein Telefonat. Probanden mit erworbenen und psychogenen Sprechstörungen (siehe Abschnitt 7.1) wurden nicht zur Untersuchung aufgenommen. Die anschließende experimentelle

Untersuchung fand am Max-Planck-Institut für Kognitions- und Neurowissenschaften in Leipzig statt.

### **Schweregrad-Klassifikation des Stotterns**

Die Klassifikation des Stotterns erfolgte nach dem Aachener SSI-3 (*Stuttering Severity Instrument*, siehe Riley, 1994, deutsche Bearbeitung: Peter Schneider, erschienen in Sandrieser & Schneider, 2004), der die Häufigkeit der Symptomatik, die zeitliche Dauer des Stotterns sowie das motorische Begleitverhalten erfasst und Normen für Vorschulkinder, Schulkinder und Erwachsene ab 17 Jahre bereitstellt.

Sprachproben der Spontansprache im Interview und des Lesens wurden auf Tonband aufgezeichnet und für die Erfassung der Häufigkeit der Symptomatik transkribiert. In diesen Sprachproben wurden die Stotterereignisse aus jeweils 200 Silben (100 Silben aus dem ersten Teil und 100 Silben aus dem letzten Teil des Interviews und 200 Silben vom Anfang des Lesetextes) durch zwei Linguisten unabhängig und übereinstimmend erfasst. Der Prozentsatz der gestotterten Silben errechnete sich jeweils aus der Anzahl der Stotterereignisse / 200 Silben x 100 und wurde einem Punktwert zugeordnet. Durch Summieren der Punkte für Spontansprache und Lesen ergab sich der Punktwert *Häufigkeit*. Des Weiteren wurde die durchschnittliche Dauer der drei längsten Stotterereignisse (gerundet auf Zehntelsekunden) in den 200 ausgewerteten Silben des Interviews errechnet und einem Punktwert *Dauer* zugeordnet. Das motorische Begleitverhalten wurde durch Beobachtung von F. Regenbrecht in den Bereichen auffällige Geräusche, Grimassieren, Kopfbewegungen und Extremitätenbewegungen auf einer Skala von 0 (nicht vorhanden) bis 5 (wirkt angestrengt und schmerzhaft) beurteilt. Durch Summieren der Punkte für die vier Bereiche ergab sich der Punktwert *Begleitverhalten*. Nach Errechnung der Gesamtsumme der Punktwerte *Häufigkeit*, *Dauer* und *Begleitverhalten* war der Normtabelle die Schweregradzugehörigkeit (sehr leicht, leicht, mittelschwer, schwer, sehr schwer) zu entnehmen.

Nach dem SSI-3 wurden sechs stotternde Probanden dem Schweregrad *sehr leicht*, fünf stotternde Probanden dem Schweregrad *leicht*, vier stotternde Probanden dem Schweregrad *mittelschwer*, ein stotternder Proband dem Schweregrad *schwer* und vier stotternde Probanden dem Schweregrad *sehr schwer* zugeordnet. Auf einer achtstufigen Skala (1 = sehr leicht; 8 = sehr schwer) in einem Fragebogen zur Selbsteinschätzung des Stotterns bewerteten die stotternden Probanden den Schweregrad ihres Stotterns durchschnittlich mit 4,3, während der Mittelwert für die sehr leichten und leichten stotternden Probanden bei 3,5, der Mittelwert

für die mittelschweren Stotterer bei 4,0 und der Mittelwert für die schweren und sehr schweren stotternden Probanden bei 6,4 lag.

### 7.2.2 Material und Aufgabe

Das Experiment wurde mit der Software „ERTS“ (BeriSoft Cooperation; Frankfurt, Deutschland; <http://www.erts.de/>) programmiert.

Für die experimentelle Testung kam ein auditives Rhythmusparadigma zur Anwendung, bei dem Sequenzen von Tönen zu vergleichen waren. Bei dieser Aufgabe war die Reihenfolge der Töne entscheidend. Aus Sinustönen in sechs Tonhöhen (122, 167, 312, 258, 304 bzw. 350 Hertz) und sechs möglichen zeitlichen Tondauern (150, 300, 400, 450, 600 bzw. 900 Millisekunden) wurden 240 verschiedene Rhythmen von 2,4 Sekunden Dauer zusammengestellt. Dabei gab es sechs verschiedene Toneinheiten: einen halben Ton (Tondauer in Millisekunden: 600 ms), zwei Vierteltöne (300 ms – 300 ms), einen punktierten Viertelton und einen Achtelton (450 ms – 150 ms), einen ganzen Ton (1200 ms), einen punktierten halben Ton und einen Viertelton (900 ms – 300 ms) bzw. drei Drittelöne (400 ms – 400 ms – 400 ms).

Die auditive Präsentation wurde stereo über Lautsprecher dargeboten. In einem Durchgang wurden zwei Rhythmen aufeinander folgend mit einer Pause von zwei Sekunden zwischen den Rhythmen präsentiert, während auf dem Computerbildschirm in der Mitte vor einem grauen Hintergrund eine schwarze Markierung zur Fixierung diente. In der Hälfte der Durchgänge waren im zweiten Rhythmus zwei Toneinheiten vertauscht, d.h. es wurde eine veränderte Reihenfolge der Tondauern (rhythmische Verletzung) präsentiert. Die Vertauschung betraf nie die erste Toneinheit im Rhythmus. Zur Vereinfachung waren die Tonhöhen aufgabenirrelevant, daher war deren Abfolge innerhalb eines Rhythmus zufällig, wenngleich nie zwei gleiche Tonhöhen aufeinander folgten. Weiterhin blieb die Reihenfolge der Tonhöhen zwischen Original- und Vergleichsrhythmus gleich. Die Versuchsteilnehmer mussten den Original- und den Vergleichsrhythmus aufmerksam verfolgen, und anschließend durch eine Wahlreaktion mit einem Tastendruck der rechten Hand anzeigen, ob die beiden Rhythmen gleich (linke Taste) oder ungleich (rechte Taste) waren. In jedem Durchgang dauerte die Reizpräsentation 6,8 Sekunden, auf die unmittelbar die Aufforderung zur Antwort durch ein Fragezeichen folgte (eine Sekunde Antwortzeit), die durch die Reaktion des Versuchsteilnehmers abgebrochen wurde. Anschließend wurde eine visuelle Antwortrückmeldung gegeben (Pluszeichen = richtige Antwort, Minuszeichen = falsche Antwort, Schrägstrich = fehlende Antwort). Ein Durchgang dauerte maximal 8,2 Sekunden.

Jeder Durchgang wurde mit einem Drücken der Leertaste mit der linken Hand gestartet, um keinen Zeitdruck zu erzeugen. Die Versuchsteilnehmer waren dennoch aufgefordert, zügig vorzugehen. Das Experiment bestand aus vier Blöcken mit jeweils 60 Durchgängen, sodass nach ca. acht Minuten eine Unterbrechung für eine kurze Erholungspause stattfand. Die Gesamtdauer des Experiments betrug ca. 33 Minuten.

### **7.2.3 Ablauf der Untersuchung**

Die Versuchsteilnehmer lasen zunächst eine schriftliche Aufgabeninstruktion, die dann nochmals mit der Versuchsleiterin besprochen wurde. Während des Experimentes saßen die Versuchsteilnehmer in etwa einem Meter Abstand vor dem Computerbildschirm. Zeige- und Mittelfinger der rechten Hand lagen auf den Antworttasten und die linke Hand bediente die Leertaste zum Starten der Durchgänge. Das Experiment wurde fortwährend durch die Versuchsleiterin beaufsichtigt.

### **7.2.4 Auswertung der Verhaltensdaten**

Die einzelnen Rhythmen wurden unter Verwendung der Verhaltensdaten der Kontrollgruppe hinsichtlich ihrer Schwierigkeit klassifiziert. Mittels eines PERL-Skripts wurde für jeden Rhythmus der prozentuale Anteil der Kontrollprobanden errechnet, die diesen Rhythmus richtig beantworteten. Anschließend wurde auf der Grundlage einer Häufigkeitsanalyse eine Einteilung in drei Schwierigkeitskategorien (leicht, mittel, schwer) vorgenommen. Leichte Rhythmen waren demnach jene, die von allen (20) beziehungsweise den meisten (16 und mehr) Kontrollprobanden richtig beantwortet wurden, was einem Prozentanteil von 100% – 80% entspricht. Die Rhythmen der mittleren Kategorie wurden von 75% – 60% der Kontrollprobanden (also 15 bis 12 Kontrollprobanden) richtig beantwortet. Schwere Rhythmen wurden entsprechend von den wenigsten (11 bis vier) Kontrollprobanden richtig verglichen, was einem Prozentanteil von 55% – 20% entspricht. In Tabelle 7.1 ist die Analyse der Rhythmen für das Pilot- und das fMRT-Experiment zusammengefasst.

Die individuelle Verhaltensleistung in der Gruppe der stotternden Probanden und der Gruppe der nicht-stotternden Kontrollprobanden wurde schließlich durch die mittleren Reaktionszeiten und die prozentuale Rate der Fehler für jede Schwierigkeitskategorie einzeln bestimmt. Dazu wurden die Protokolldateien aller Versuchsteilnehmer mittels der Software SAS (Version 8.02) aufbereitet.



Mit der Software SPSS (Version 11.0.1) erfolgte anschließend die statistische Auswertung.

*Tabelle 7.1: Zusammenfassung der Häufigkeitsanalyse unter Verwendung der Verhaltensdaten der Kontrollgruppe.*

Schwierigkeits-kategorie	Grenzen*	Gesamtanzahl der Rhythmen	N Durchgänge gleicher Rhy	N Durchgänge ungleicher Rhy
leicht	100% – 80%	63	45	18
mittel	75% – 60%	68	35	33
schwer	55% – 20%	49	10	39

Abkürzungen: N = Anzahl, Rhy = Original- und Vergleichsrhythmus; \* Prozentanteil der Kontrollprobanden, die die Rhythmen dieser Kategorie richtig beantwortet haben.

### 7.3 Ergebnisse

Es wurden 180 Durchgänge (2., 3. und 4. Experimentblock) ausgewertet, der erste Experimentblock diente lediglich zur Übung der Aufgabe. Die Abbildung 7.1 zeigt die über die Gruppe der stotternden Probanden und der nicht-stotternden Kontrollprobanden gemittelten Fehlerraten und Reaktionszeiten für die Bedingung der leichten, mittleren und schweren Rhythmen. Da die Fehlerraten und Reaktionszeiten in den beiden Gruppen und in den einzelnen Bedingungen nach dem Kolmogorov-Smirnov Test normal verteilt waren, wurden zwei globale Varianzanalysen mit Messwiederholung mit dem dreifach gestuften Innersubjektfaktor SCHWIERIGKEIT (leicht, mittel, schwer) und dem zweifach gestuften Zwischensubjektfaktor GRUPPE (stotternden Probanden, nicht-stotternde Kontrollprobanden) gerechnet.

Für die Fehlerraten ergab sich neben einem signifikanten Haupteffekt SCHWIERIGKEIT ( $F_{(2,76)} = 189,2; p < 0,001$ ), kein Haupteffekt GRUPPE ( $F_{(1,38)} = 0,0; p = 0,870$ ) aber eine signifikante Interaktion zwischen den Faktoren SCHWIERIGKEIT und GRUPPE ( $F_{(2,76)} = 10,1; p < 0,001$ ). Bei den Reaktionszeiten zeigte sich außer einem signifikanten Haupteffekt SCHWIERIGKEIT ( $F_{(2,76)} = 6,1; p = 0,004$ ), kein Haupteffekt GRUPPE ( $F_{(1,38)} = 0,0; p = 0,956$ ) und keine Interaktion ( $F_{(2,76)} = 1,4; p = 0,252$ ).

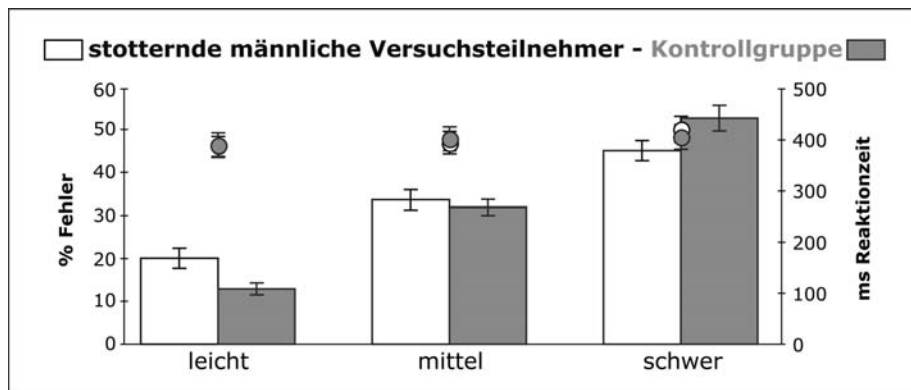


Abbildung 7.1: Verhaltensexperiment 5. Leistung der stotternden Probanden (schwarz weiß) und der nicht-stotternden Kontrollprobanden (grau). Die Säulen zeigen die gruppen-gemittelte prozentuale Rate der Beobachtungsfehler (% Fehler) und die Punkte zeigen die gruppen-gemittelten Reaktionszeiten in Millisekunden (ms Reaktionszeit) für die experimentellen Bedingung der leichten, mittleren und schweren Rhythmen.

Zur genaueren Auswertung der Effekte wurden post-hoc *t*-Tests gerechnet. Zum Schutz gegen falsch-positive Ergebnisse wurde durch die Anwendung der Bonferroni-Korrektur für multiple Vergleiche (hier jeweils drei) das Signifikanzniveau für post-hoc *t*-Tests auf  $p = 0,05$  (entsprechend eines unkorrigierten  $p = 0,016$ ) angepasst. *t*-Tests bei gepaarten Stichproben zur Auflösung des Innersubjekt-faktors SCHWIERIGKEIT ergaben, dass von beiden Gruppen die leichten Rhythmen signifikant besser bearbeitet wurden als die mittleren und die schweren Rhythmen, und auch die mittleren Rhythmen waren im Vergleich zu den schweren Rhythmen für beide Gruppen einfacher (Fehlerraten–stotternde Probanden: leicht *weniger Fehler als* mittel ( $t_{(19)} = 7,2$ ;  $p < 0,001$ ); leicht *weniger Fehler als* schwer ( $t_{(19)} = 9,4$ ;  $p < 0,001$ ); mittel *weniger Fehler als* schwer ( $t_{(19)} = 4,6$ ;  $p < 0,001$ ); Fehlerraten–nicht-stotternde Kontrollprobanden<sup>20</sup>: leicht *weniger Fehler als* mittel ( $t_{(19)} = 11,1$ ;  $p < 0,001$ ); leicht *weniger Fehler als* schwer ( $t_{(19)} = 14,6$ ;  $p < 0,001$ ); mittel *weniger Fehler als* schwer ( $t_{(19)} = 8,5$ ;  $p < 0,001$ )). Die leichten Rhythmen wurden ebenso generell signifikant schneller bearbeitet als die mittleren und die schweren Rhythmen (Reaktionszeiten: leicht *schneller als* mittel ( $t_{(39)} = 2,6$ ;  $p = 0,014$ ), leicht *schneller als* schwer ( $t_{(39)} = 2,9$ ;  $p = 0,007$ )), während sich die Reaktionszeiten der mittleren und der schweren Rhythmen generell nicht unterschieden (mittel *gleich schnell wie* schwer:  $t_{(39)} = 1,8$ ;  $p = 0,075$ ). *t*-Tests bei

<sup>20</sup> Bereits vor dieser statistischen Auswertung konnte ein signifikanter Unterschied der drei Schwierigkeitskategorien bei den Kontrollprobanden angenommen werden, da die Rhythmen anhand der Verhaltensdaten der Kontrollgruppe eingeteilt wurden.

unabhängigen Stichproben zur Auflösung der Zwischensubjektfaktors GRUPPE bei den Fehlerraten errechneten einen signifikanten Gruppenunterschied zwischen den stotternden Probanden und den nicht-stotternden Kontrollprobanden bei den leichten Rhythmen (stotternde Probanden *mehr Fehler als* nicht-stotternde Kontrollprobanden:  $t_{(38)} = 2,6$ ;  $p = 0,014$ ) und einen tendenziellen Gruppenunterschied bei den schweren Rhythmen (stotternde Probanden *weniger Fehler als* nicht-stotternde Kontrollprobanden:  $t_{(38)} = 2,0$ ;  $p = 0,056$ ), während sich die beiden Gruppen bei den mittleren Rhythmen nicht unterschieden (stotternde Probanden *gleich viele Fehler wie* nicht-stotternde Kontrollprobanden:  $t_{(38)} = 0,6$ ;  $p = 0,562$ ).

Die Korrelation (Rangkorrelation nach Spearman) der Schweregrade des Stotterns mit der Verhaltensleistung zeigte einen sehr geringen Zusammenhang für die generellen Fehlerraten ( $r = 0,076$ ;  $p = 0,751$ ) und einen geringen Zusammenhang für die generellen Reaktionszeiten ( $r = -0,344$ ;  $p = 0,137$ ), was nahe legt, dass die Schwere der Stottersymptomatik keinen signifikanten Einfluss auf die Verhaltensleistung in diesem experimentellen Paradigma hatte.

## 7.4 Diskussion

In dem dargestellten Experiment wurde die Verhaltensleistung von stotternden männlichen Versuchsteilnehmern im Vergleich zu nicht-stotternden Kontrollprobanden untersucht. Insofern sich das Stottern zwar nicht nur als reines sprachmotorisches Problem charakterisieren lässt, ist dieses Störungsbild aber aufgrund dessen eng mit gestörten prämotorischen Funktionen verbunden. Daher verfolgte die Testung stotternder Probanden, ebenso wie die der Patienten mit einer Läsion innerhalb des prämotorischen Kortex (Kapitel 5) sowie der ADHS-Patienten (Kapitel 6), das Ziel, die Rolle der prämotorischen Funktion der perzeptuellen Sequenzierungsleistung zu untersuchen. Die Hypothese stützte sich auf die Annahme eines möglichen Kompensationsmechanismus, der die Fehlregulationen innerhalb der internalen Verarbeitungsverbindungen von den Basalganglien zum medialen prämotorischen Kortex (supplementär-motorische Area, siehe Alexander, 1997; Alexander et al., 1986; Wise et al., 1996) über die externalen Verarbeitungsverbindungen vom Zerebellum zum lateralen prämotorischen Kortex (Middleton & Strick, 1997; Strick, 1985) umgehen würde (Alm, 2004). Dieses externe (laterale) System wäre folglich auf lange Sicht trainiert genug, um stotternden Erwachsenen funktionelle Vorteile zu bieten. In dem Verhaltensexperiment kam ein nicht-sprachliches Rhythmusparadigma zur Anwendung, in dem die perzeptuelle Verarbeitung von Tonsequenzen erforderlich war. Dabei waren zwei

unmittelbar nacheinander präsentierte Rhythmen auf Gleichheit oder Ungleichheit zu beurteilen. Die Rhythmen wurden anhand der Verhaltensdaten der Kontrollgruppe drei Schwierigkeitsstufen zugeordnet. Für die stotternden Probanden wurde in der sequentiellen Rhythmusaufgabe, die das externe (laterale) System gezielt beansprucht, eine generell bessere Verhaltensleistung verglichen mit den nicht-stotternden Kontrollprobanden angenommen. Die Verhaltensdaten zeigten zwar keinen generellen signifikanten Gruppenunterschied zwischen den stotternden Probanden und den nicht-stotternden Kontrollprobanden, für die Fehlerraten wurde jedoch eine signifikante Interaktion berechnet. Bei den leichten Rhythmen machten die stotternden Probanden noch mehr Fehler als die nicht-stotternden Kontrollprobanden, während sich beide Gruppen bei den Rhythmen der Schwierigkeit „mittel“ nicht unterschieden, und die stotternden Probanden bei den schweren Rhythmen sogar tendenziell besser waren als die nicht-stotternden Kontrollprobanden. Folglich waren die stotternden Probanden in der perzeptuellen Verarbeitung auditiver Sequenzen nicht generell besser als die nicht-stotternde Kontrollprobanden, aber mit zunehmender Schwierigkeit der Aufgabe wurde bei den stotternden Probanden eine wirksame Kompensation deutlich. Die Ergebnisse unterstützen die Annahme, dass Stottern zu einem Training der prämotorischen Verarbeitungsverbindungen führt.

Inwieweit aber die trainierte prämotorische Funktion tatsächlich das externe (laterale) System vom Zerebellum zum lateralen prämotorischen Kortex mehr als das interne (mediale) System von den Basalganglien zum medialen prämotorischen Kortex (supplementär-motorische Area) belastet, bleibt den Ergebnissen des Verhaltensexperimentes verschlossen. Aufklärung könnte die Untersuchung mit funktionell-bildgebenden Verfahren geben. Die Aufmerksamkeit der Versuchsteilnehmer war bei der Rhythmusaufgabe durch die Töne external über das laterale System geleitet, dennoch war bei der Wiederholung der Tonsequenz ein Abgleich über das interne gedächtnisgestützte (mediale) System erforderlich. Ebenso stützen sich die flüssigkeitsinduzierenden Techniken (siehe Abschnitt 7.1.1.), wie beispielsweise das Singen, auf äußere (externe) Zeitgeber, um dem fehlfunktionierenden internal gesteuerten System auszuweichen und flüssige Sprache zu produzieren. Gleichwohl aber haben die Vertrautheit der Melodie und des Liedtextes, also der gedächtnisgestützte Abruf aus diesem internal gesteuerten System, einen wesentlichen Einfluss auf diesen Effekt (Healey, Mallard und Adams, 1976).

Mögliche Kompensationsmechanismen im Gehirn lassen sich mit bildgebenden Verfahren im Rahmen eines therapeutischen Verfahrens darstellen und

beurteilen. Im deutschsprachigen Raum ist die Kasseler Stottertherapie (KST) ein langjährig erprobtes und evaluiertes verhaltenstherapeutisches Konzept zur Behandlung stotternder Jugendlicher und Erwachsener sowie für Kinder zwischen 9 und 12 Jahren. Die KST ist eine computergestützte Biofeedback-Intensivtherapie, deren therapeutischer Schwerpunkt auf dem Erwerb eines neuen, flüssigen Sprechmusters (*fluency shaping*) durch verlangsamtes Sprechen lagert, aber auch Elemente aus den Nicht-Vermeidungs-Therapien und anderer Ansätze integriert und zudem eine Nachsorgephase beinhaltet. Es konnte gezeigt werden, dass die erzielten deutlichen Verbesserungen der Sprechflüssigkeit bei den meisten Patienten längerfristig erhalten blieben und auch die subjektiven Einschätzungen der Patienten der objektiven Therapiewirkung entsprachen (Euler & Wolff von Gudenberg, 2000; Wolff von Gudenberg, 2006).

Eine Reihe von Bildgebungsstudien untersuchte die Sprachproduktion von stotternden Erwachsenen und nicht-stotternden Kontrollen während des Lesens in Hinblick auf therapeutisch bedingte Veränderungen der Gehirnaktivität (Neumann et al., 2003; Preibisch et al., 2003, siehe auch Neumann et al., 2005). In Zusammenhang mit der Sprechunflüssigkeit vor der langfristigen Therapie (KST) zeigte sich unter anderem beständig eine Aktivierung des rechten frontalen Operculum (BA 47), das linkshemisphärisch in etwa dem Broca-Areal (BA 44/45) gleichsteht. Wie bereits im Abschnitt 7.1.1 umrissen, werden Fehlregulationen innerhalb der funktionellen Verbindungen zwischen den inferior-lateralen primär-motorischen und prämotorischen Kortexregionen der linken Hemisphäre bei stotternden Erwachsenen angenommen, die die strukturell-anatomischen Auffälligkeiten widerspiegeln (Sommer et al., 2002) und auch auf eine gestörte zeitliche Abfolge von Verarbeitungsschritten bei der Sprachproduktion zurückzuführen sein können (Salmelin, Schnitzler, Schmitz und Freund, 2000). Die rechtshemisphärische Überaktivierung könnte einen Kompensationsmechanismus zum Ausdruck bringen, der bereits unwillkürlich arbeitet, wenn auch weniger effektiv als in Verbindung mit der sprechtherapeutischen Behandlung. Durch eine Verbesserung dieses Kompensationsmechanismus waren unmittelbar nach der erfolgreichen Therapie die Aktivierungen im Gehirn mehr verteilt und betont linkshemisphärisch verlagert (siehe auch De Nil, Kroll, Lafaille und Houle, 2003), also wieder eng an den die Stottersymptomatik charakterisierenden anatomischen Auffälligkeiten. Nach Ansicht von Neumann et al. (2003) könnten die sprachtherapeutischen Effekte möglicherweise eher durch eine optimierte Sequenzierungsleistung der Verarbeitungsschritte von Planung und motorischer Ausführung des Sprechens erreicht werden, als dass kognitive sprachliche Prozesse betroffen sind. Auch wenn die in dem dargestellten Verhaltensexperiment untersuchten stotternden

Männer nicht gleichermaßen an einer Therapie zur Behandlung des Stotterns teilnahmen, so deutete deren Verhaltensleistung auf eine wirksam trainierte prämotorische Funktion, die den stotternden Probanden einen funktionellen Vorteil bei der perzeptuellen Verarbeitung der schweren Rhythmen bieten konnte.

Interessant ist darüber hinaus die Frage nach einem Zusammenhang des Schweregrades der Stottersymptomatik mit der Verhaltensleistung und auch hinsichtlich der beschriebenen neuronalen Veränderungen. In dem dargestellten Experiment hatte die Schwere der Stottersymptomatik keinen signifikanten Einfluss auf die Verhaltensleistung in der auditiven Rhythmusaufgabe. Auch Blood (1996) fand bei erwachsenen Männern keinen bedeutsamen Zusammenhang der Schweregrade des Stotterns und der Verarbeitung sprachlicher und nicht-sprachlicher Informationen. Indes zeigte eine neueste fMRT-Studie eine Korrelation zwischen der Schwere der Sprechunflüssigkeit bei stotternden männlichen Erwachsenen und der neuronalen Aktivität in den Basalganglien auf, die sich zudem im Verlauf einer langfristigen Therapie (KST) veränderte (Giraud et al., 2008). Vor der therapeutischen Behandlung zeigte sich ein korrelatives Aktivierungsmuster im Nucleus caudatus beider Hemisphären sowie einer linkshemisphärischen medialen Region, die superior den primär-motorischen Kortex posterior und die angrenzende Anteile des parietalen Kortex umfasste. Dieses Aktivierungsmuster verschwand, abgesehen von einer sehr kleinen Aktivierung im rechtshemisphärischen Nucleus caudatus, nach der Therapie. Nach Ansicht der Autoren spiegelte diese Aktivierung innerhalb der Basalganglien nicht einen Therapieeffekt oder einen Kompensationsmechanismus wieder, sondern vielmehr normalisierte sich die vorher beobachtbare Aktivierung. Stottern müsse demnach auf eine Fehlfunktion direkt innerhalb der Basalganglien zurückzuführen sein, wodurch wiederum die zeitliche Planung beim Sprechen gestört würde (Alm, 2004). Insofern die Basalganglien selbst erzeugte (internal getaktete) Bewegung unterstützen und konkurrierende unwillkürliche Bewegung hemmen, würde eine Fehlregulierung innerhalb der Verarbeitungskreisläufe vom Striatum zum Kortex (siehe Alexander et al., 1986) zu einer Störung der willentlichen Bewegung oder zu spontaner Fehlbewegung führen, oder beides (Mink, 2003).

Der der Hypothese des dargestellten Verhaltensexperiments zu Grunde liegende mögliche Ausgleichmechanismus einer Bypass-Organisation (Alm, 2004) betrifft den prämotorischen Kortex in zweierlei Hinsicht. Während der mediale Anteil des prämotorischen Kortex (supplementär-motorische Area) innerhalb des gestörten internal gesteuerten Systems arbeitet, stellt der laterale prämotorische Kortex einen Anteil des kompensierenden externen Systems dar. Somit könnte

diese Überlegung eine funktionell-anatomische Trennung im menschlichen Gehirn zwischen dem lateralen und medialen prämotorischen Kortex entsprechend ihrer Aktivierung auf äußere (externale) Reize aus der Umwelt beziehungsweise auf Reize, die durch das Individuum selbst (internal) ausgelöst wurden, untermauern (siehe Abschnitt 1.2). Die Annahme einer solchen Aufteilung ist in erster Linie auf Untersuchungen am Affen zurückzuführen (Halsband et al., 1994; Mushiake et al., 1991, Überblick siehe Goldberg, 1985 sowie Passingham, 1993). Auch wenn die Daten bildgebender Studien am Menschen, die vor allem external und internal getaktete Bewegung untersuchten oder entsprechende Hinweisreize verwendeten, vielfältiger zu sein scheinen (Crosson et al., 2001; Cunnington et al., 2002; Larsson et al., 1996; Weeks et al., 2001; Wessel et al., 1997), deuten die Befunde auf einen generellen Trend hinsichtlich einer funktionellen Differenzierung zwischen dem lateralen und medialen prämotorischen Kortex für die Steuerung entsprechend external und internal geleiteter Bewegung.

In den berichteten Verhaltensstudien und funktionellen Bildgebungsstudien wurden stotternde Probanden fast ausschließlich mit experimentellen Aufgaben untersucht, die entweder die Wahrnehmung von Sprache oder die Sprachproduktion erforderten und gestotterte oder flüssige Sprache erzeugten (beispielsweise Biermann-Ruben, Salmelin und Schnitzler, 2005; Braun et al., 1997; De Nil, Kroll, Kapur und Houle, 2000; De Nil et al., 2003; Fox et al., 1996, 2000; Giraud et al., 2008; R. J. Ingham et al., 2004, 2000; Neumann et al., 2003, 2005; Preibisch et al., 2003; Salmelin et al., 2000; Sussman & MacNeilage, 1975). Vor diesem Hintergrund ist das dargestellte Verhaltensexperiment neben einer einzigen älteren Untersuchung (Blood, 1996) das erste, das eine nicht-sprachliche Aufgabe mit auditivem Reizmaterial verwendete. Blood testete stotternde und nicht-stotternde erwachsene Probanden mit dem *Pitch Pattern Sequences Test* (Pinheiro, 1977), der die Wahrnehmung einfacher Tonsequenzen erforderte, und fand keinen signifikanten Gruppenunterschied für die richtige Wahrnehmung der Tonhöhenabfolge. Auch in einer motorischen Aufgabe, bei der mit den Fingern Bewegungsmuster in einem einfachen zeitlich gleichmäßig strukturierten (isochronen) Rhythmus zu erzeugen waren, unterschieden sich stotternde nicht von nicht-stotternden Erwachsenen (Max & Yudman, 2003). Jedoch wiesen stotternde erwachsene Probanden im Vergleich zu nicht-stotternden Kontrollprobanden eine verminderte Fähigkeit auf, die zeitlichen Muster bei der Wahrnehmung und Produktion von Sprache zu bilden (Blood, 1996). In dem dargestellten Verhaltensexperiment waren die Tonsequenzen von unterschiedlicher Komplexität, aber wahrscheinlich generell schwieriger als jene in den beiden berichteten Studien. Während sich die stotternden Probanden bei den Rhythmen der Schwierigkeit

„mittel“ nicht von den nicht-stotternden Kontrollprobanden unterschieden, wies der Gruppenvergleich bei den als „leicht“ eingestuften Rhythmen zwar einen signifikanten Unterschied auf, der jedoch im Sinne des bereits diskutierten Kompensationsmechanismus interpretiert werden kann. Die Rhythmusaufgabe war insofern eine veränderte Form der seriellen Prädiktionsaufgabe, als dass die Abfolge der einzelnen Tondauern (der Rhythmus) aufmerksam zu verfolgen war und unmittelbar nach der Wiederholung der Tonsequenz auf eine Abweichung vom Muster (rhythmische Verletzung) hin zu beurteilen war. Somit kann die verwendete Rhythmusaufgabe direkt zur Testung der prämotorischen Funktion der perzeptuellen Verarbeitung geordneter sequentieller Reize dienen, während die meisten Studien eher auf die Untersuchung des weitläufigeren sprach- und sprechrelevanten Netzwerkes abzielten.



## **III Zusammenfassung, allgemeine Diskussion und Ausblick**

Der prämotorische Kortex wird klassischerweise mit der Vorbereitung und Organisation von Bewegung in Verbindung gebracht. Nunmehr kommt der Erforschung der nicht-motorischen kognitiven Funktionen des prämotorischen Kortex eine ebenso große Bedeutung zu. Zur Untersuchung der prämotorischen Funktion der perzeptuellen Verarbeitung von Reihenfolgen (Sequenzen) wurde eine Reihe von Experimenten dargestellt, die zwei sich ergänzende Methoden anwenden: die funktionelle Bildgebung bei gesunden Erwachsenen und die Testung der Verhaltensleistung von Patienten. Auf dem zuletzt genannten methodischen Ansatz lagert das stärkere Gewicht der Arbeit, da die nicht-motorischen prämotorischen Funktionen bisher kaum an Patienten untersucht wurden und dieser Forschungsbereich noch erhebliche Erkenntnislücken aufweist.

Ausgehend von den Befunden einer funktionell-bildgebenden Studie bei Gesunden, die mit einem bewegungsrelatierten Experiment die Repräsentationen der Körperteilbewegung im prämotorischen Kortex aufzeigte, wurden Fragestellungen für die Untersuchung der Verhaltensleistung von neurologischen Patienten entwickelt. Im Zusammenhang mit der Anwendung eines abstrakten Sequenzexperiments verfolgten die Verhaltensexperimente das Ziel, die Rolle der prämotorischen Funktion der perzeptuellen Sequenzierungsleistung zu untersuchen, insofern die fehlerfreie Bearbeitung beider Experimente zudem ein hohes Maß an Flexibilität erforderte. Es wurden zum einen Patienten mit einer direkten Schädigung des prämotorischen Kortex getestet, sowie zwei weitere Störungsbilder, Patienten mit der ADHS und stotternde männliche Versuchsteilnehmer, die als solche, wie diskutiert wird, möglicherweise prämotorische Fehlfunktionen aufweisen. Wie bereits erwähnt, verwendeten die Verhaltensexperimente zwei nicht-motorische Sequenzparadigmen: die Bewegungsbeobachtungsaufgabe des fMRT-Experiments sowie eine abstrakte Sequenzaufgabe. Mit der Anwendung der

seriellen Prädiktionsaufgabe mit abstraktem Reizmaterial im Rahmen funktionell-bildgebender Untersuchungen verfolgten bereits mehrere Studien unterschiedliche Fragestellungen (ein Überblick findet sich bei Schubotz, 2004 und Schubotz & von Cramon, 2003), während die Beobachtung von Bewegung bisher kaum im fMRT untersucht wurde, und sich somit die Wahl dieser Aufgabe für diese Methode erklärt.

Die Methode der fMRT ermöglicht es, die Aktivität im menschlichen Gehirn indirekt über Stoffwechselveränderungen zu messen und hinreichend genau zu lokalisieren. Letzteres gelang bereits im Rahmen der initialen Erforschung der Repräsentationen der einzelnen Körperteile im menschlichen MI mit der elektrischen Oberflächenstimulation am offenen Gehirn von Patienten, die zwar ein enormen Erkenntnisgewinn darstellte, aber erst später durch Einzelzelleitungen am Affen und der nicht-invasiven funktionellen Bildgebung am Menschen verfeinert werden konnte. Während die primär-motorischen Repräsentationen des Körpers gegliedert vorliegen, wenn auch mit Einschränkungen (Schieber, 2001), sind die Repräsentationen der Körperteilbewegung im prämotorischen Kortex durch ausgeprägte Überlappungen charakterisiert. Eine solche Organisation erscheint vor dem Hintergrund sinnvoll, insofern Handlungen gewöhnlich mehrere Körperteilbewegungen gleichzeitig beinhalten (Luppino et al., 1991).

Im Zuge dessen entwickelten sich auch Annahmen einer möglichen somatotopischen Ordnung der Repräsentationen der Körperteilbewegung im menschlichen prämotorischen Kortex, die jedoch bisher nicht vollständig dargestellt wurde. Das in Kapitel 4 dargestellte fMRT-Experiment zeigte, dass somatotop geordnete Repräsentationen innerhalb des gesamten menschlichen prämotorischen Kortex durch eine Aufgabe, die die aufmerksame Beobachtung von intransitiver (nicht-zielgerichteter) Bewegung erforderte, angeregt werden können. Die Beobachtung von distaler, proximaler und axialer Körperteilbewegung erzeugte bewegungsklassen-abhängige, getrennte signifikante Aktivierungen in einer grob gegliederten Anordnung. Die dominanten Aktivierungszentren lagen innerhalb des ventrolateralen prämotorischen Kortex für die Beobachtung von distaler Bewegung, innerhalb des dorsolateralen prämotorischen Kortex für die Beobachtung von proximaler Bewegung und innerhalb des medialen prämotorischen Kortex (supplementär-motorische Area) für die Beobachtung von axialer Bewegung. Diese Daten legen eine beobachtbare aber begrenzte somatotopische Ordnung in den frontalen motorischen Kortizes nahe.

Eine solche anatomische Aufgliederung innerhalb des prämotorischen Kortex lässt sich gut der sogenannten *Ereigniskarte* (Schubotz, 2007; vormals als

*sensorische Körperkarte* bezeichnet: Schubotz & von Cramon, 2001; Schubotz, von Cramon und Lohmann, 2003, sowie im Überblick bei Schubotz, 2004; Schubotz & von Cramon, 2003) zuordnen, die sich nicht nur während der Planung motorischer Bewegung, sondern auch während der Erwartung (Antizipation) perzeptueller Ereignisse (siehe auch Wolfensteller et al., 2007) findet, also allgemein die vorausschauende Aufmerksamkeit betrifft. Die die Antizipation eines sensorischen Ereignisses betreffende *Ereigniskarte* stellt sich in Abhängigkeit von den verschiedenen Reizeigenschaften eines Objekts dar: Was ist es und wie sieht das Objekt aus, bezogen auf seine Eigenschaften wie Form, Farbe, Struktur? Wo ist das Objekt? Und: Wie lange dauert der mit dem Objekt verbundene Reiz an? In den oben zitierten funktionell-bildgebenden Studien zeigte sich sowohl in der visuellen als auch in der auditiven Modalität während der Vorhersage der Reizdauer (eines Rhythmus) der inferiore ventrolaterale prämotorische Kortex, während der Vorhersage eines Objektes der (linke) mittlere Anteil des lateralen prämotorischen Kortex und während der Vorhersage der räumlichen Position des Reizes der superiore ventrolaterale bzw. dorsolaterale prämotorische Kortex am stärksten aktiviert (siehe auch Abbildung 4.2). Obgleich der prämotorische Kortex motorisch-geleitete und sensorisch-geleitete Aufmerksamkeitsfunktionen unterstützt, lässt sich aufgrund der Anwendung der nicht-motorischen seriellen Prädiktionsaufgabe keine Unterscheidung zwischen einer rein „motorischen“ oder „sensorischen“ Natur der neuronalen Korrelate treffen. Vielmehr wurden die Aktivierungen innerhalb des lateralen prämotorischen Kortex als die pragmatischen (handlungsverbundenen) Eigenschaften des Reizes charakterisierende Repräsentationen interpretiert, d.h. im Sinne der möglichen und habituell am besten geeigneten motorischen Entsprechung der sensorischen Ereignisse, auf die sich die Aufmerksamkeit richtet (daher auch *habituell pragmatische Ereigniskarte*, vormals *habituell pragmatische Körperkarte*, Schubotz, 2007). Entsprechend werden die pragmatischen Eigenschaften zeitlicher, objektbezogener bzw. räumlicher Reize innerhalb der prämotorischen Areale des Mundes/Kehlkopfes für die Stimmproduktion, der Hand für das Fassen und Handhaben des Objektes bzw. des Armes für die Greifbewegung widergespiegelt. Auch aus der Untersuchung am Affen lassen sich Parallelen hinsichtlich einer spezialisierten Umsetzung der sensorischen Information in die ausgeführte Handlung ziehen (Fadiga, Fogassi, Gallese und Rizzolatti, 2000).

Auf der Grundlage der im fMRT-Experiment dargestellten anatomischen Gehirnregionen konnten Annahmen für die Verhaltensleistung von neurologischen Patienten mit einer Schädigung des ventrolateralen prämotorischen Kortex abgeleitet werden. Bisher wurden ausschließlich die funktionellen Defizite infolge

einer prämotorischen Läsion berichtet, insofern diese die motorische Leistung betreffen. Da die vordergründige motorische Beeinträchtigung der Patienten aber vielmehr einer Störung der sequentiellen Repräsentation oder Verarbeitung motorischer Informationen zuzuschreiben ist, kamen zur Untersuchung dieser kognitiven prämotorischen Funktion zwei nicht-motorische sequentielle Aufgaben zur Anwendung. Die in Kapitel 5 beschriebenen Experimente (Verhaltensexperiment 1 und 2) zeigten, dass die Verhaltensleistung von Patienten im chronischen Stadium mit einer relativ umgrenzten Schädigung des ventrolateralen prämotorischen Kortex in Abhängigkeit von den perzeptuellen Eigenschaften des Reizmaterials beeinträchtigt war. Während die Beobachtung wiederholter motorischer Bewegungen entgegen der Vermutung keinen für die distale Bewegungsklasse spezifischen Gruppeneffekt zwischen den ventrolateral-prämotorischen Patienten und den gesunden Kontrollprobanden erbrachte, zeigte eine sequentielle Aufgabe mit abstraktem Reizmaterial einen signifikanten Einbruch in der Verhaltensleistung der ventrolateral-prämotorischen Patienten im Vergleich zu den gesunden Kontrollprobanden. Die Ergebnisse bestätigen somit den früheren Befund eines allgemeinen Defizits der perzeptuellen Verarbeitung geordneter abstrakter Reize bei ventrolateral-prämotorischen Patienten (Schubotz et al., 2004), der aufgrund dieser Daten im Sinne einer spezifischen Beeinträchtigung für abstraktes verglichen mit konkretem Reizmaterial erweitert werden muss. Darüber hinaus legen die Ergebnisse beider Experimente nahe, dass ein Kompensationsmechanismus nach einer prämotorischen Läsion die im Alltag trainierten Funktionen betrifft (hier die perzeptuelle Verarbeitung anschaulicher motorischer Information), während ein solcher auf der ungegenständlichen abstrakten Ebene nicht wirksam wird. Folglich lassen sich die prämotorischen Defizite in der Sequenzierungsleistung infolge einer Gehirnschädigung mit einer alltagsnahen perzeptuellen Sequenzaufgabe gut trainieren, zumal die Untersuchung keine motorischen Anforderungen stellt und somit unabhängig von der Bewegungs(un)fähigkeit der Patienten ist. Da das kognitiv-sequentielle Defizit infolge einer prämotorischen Läsion von einer motorisch-sequentiellen Störung überlagert wird, erlaubt es letztlich nur eine solche Aufgabe, die gestörte perzeptuelle Sequenzierungsleistung darzustellen.

Die Untersuchung von neurologischen Patienten mit einer Gehirnläsion bietet die Möglichkeit, die Notwendigkeit einer Gehirnregion für die Funktion aufzuzeigen. Mit der funktionellen Bildgebung können die funktionellen Netzwerke zwar vollständig dargestellt werden, die Daten erlauben aber keine Aussage über die kausale Notwendigkeit der in Zusammenhang mit einer bestimmten Aufgabe aktivierten Gehirnregion für Bewältigung dieser Aufgabe (siehe Abschnitt 3.2). Da aber die Funktionen im Gehirn netzwerkartig verteilt sind und nach einer

Schädigung eine funktionelle Plastizität zum Tragen kommt, und insofern eine Gehirnläsion zumeist nicht eine eng umgrenzte anatomische Region sondern mehrere funktionelle Bereiche umfasst, sind auch den Patientenstudien Grenzen gesetzt.

Über die Untersuchung der Patienten mit einer direkten neuronalen Schädigung des prämotorischen Kortex hinaus verfolgte die Arbeit das Ziel, bezüglich der Verhaltensleistung einen Vergleich zu anderen Störungsbildern zu ziehen, die vordergründig nicht als Erkrankung des Gehirns erscheinen, deren anatomische Korrelate aber vermutlich auch den prämotorischen Kortex betreffen.

So wird die ADHS eher als eine kognitive Störung beschrieben (siehe Abschnitt 6.1.1), während neben Störungen der Verarbeitungsverbindungen des präfrontalen Kortex auch Normabweichungen innerhalb des prämotorischen Kortex sowie subkortikale Auffälligkeit diskutiert werden (siehe Abschnitt 6.1.2), wenngleich die Zusammenhänge noch nicht vollständig verstanden sind. Die Untersuchung der ADHS-Patienten mit Aufgaben, die die prämotorische Funktion der sequentiellen perzeptuellen Verarbeitung beanspruchten, war ferner vor dem Hintergrund der neuropsychologischen Auffälligkeiten der ADHS einzuordnen, die abgesehen von den vordergründig gestörten präfrontal gesteuerten exekutiven Funktionen die Aufmerksamkeitsfunktionen betreffen, und die wiederum vordergründig als eine beeinträchtigte Fähigkeit zur andauernden Aufmerksamkeit (Vigilanz) auftreten. Wie bereits formuliert, würden die ADHS-Patienten aber unter der Voraussetzung nicht beeinträchtigter prämotorischer Funktionen diese Aufgaben problemlos bewältigen können. Die in Kapitel 6 dargestellten Experimente (Verhaltensexperiment 3 und 4) zeigten, dass bei der ADHS die Aufmerksamkeitsfunktionen, die durch den prämotorischen Kortex unterstützt werden, in Abhängigkeit von der Aufgabe beeinträchtigt waren. Während die Beobachtung motorischer Bewegung keinen Gruppeneffekt zwischen den ADHS-Patienten und den gesunden Kontrollprobanden ergab, zeigte eine neuartige Aufgabe mit abstrakten Reizeigenschaften einen signifikanten Einfluss auf die Verhaltensleistung der ADHS-Patienten. Entgegen der Annahme waren zusätzlich exekutive Anforderungen in unterschiedlichen Aufmerksamkeitsbedingungen nicht von Einfluss auf die Verhaltensleistung der ADHS-Patienten. Die ADHS-Patienten waren somit durchaus in der Lage, das präfrontal gelagerte exekutive Defizit zu kompensieren. Die nachgewiesenen prämotorischen Defizite der ADHS kamen weniger in einer alltäglich hochtrainierten prämotorischen Funktion zum Ausdruck, sondern erst bei neuartigen Anforderungen. Den ADHS-Patienten gelang es nicht, diese Beeinträchtigung der perzeptuellen Sequenzierungsleistung bei einer im

Alltag nicht trainierbaren Aufgabe ebenso erfolgreich auszugleichen, wie bei der anschaulichen und alltagsnahen Bewegungsbeobachtungsaufgabe.

In den Verhaltensdaten der Patienten mit einer Läsion innerhalb des prämotorischen Kortex und der Patienten mit der kognitiven Störung ADHS wurde ein vergleichbares Muster deutlich: Sowohl die Patienten mit einer chronischen Läsion innerhalb des prämotorischen Kortex als auch die Patienten mit der ADHS konnten die alltagsnahe Bewegungsbeobachtungsaufgabe, die hochtrainierte motorisch-perzeptuelle Fähigkeiten beansprucht, problemlos bewältigen, was zudem bei den Patienten mit einer ventrolateralen prämotorischen Läsion eine wahrscheinlich weitestgehend kompensierte Funktion vermuten lässt. Indes waren beide Patientengruppen nicht in der Lage, auf neuartige Anforderungen flexibel zu reagieren. Somit wäre nur eine abstrakte Sequenzaufgabe in der Lage, das prämotorische Funktionsdefizit bei diesen untersuchten Patientengruppen darzustellen.

Wie bereits angerissen, ist im Zusammenhang mit den durch den prämotorischen Kortex vermittelten Aufmerksamkeitsfunktionen die Erwartung eines sensorischen Ereignisses, also die vorausschauende Aufmerksamkeit, für dessen Aktivierung bedeutsam. Im Vergleich zum einfachen Erkennen eines Zielreizes aus einer Reizabfolge reagierte der prämotorische Kortex vor allem auf das Bemühen, aus der Reizabfolge ein sequentielles Muster zu erkennen und vorherzusagen (siehe Überblick bei Schubotz, 2004; Schubotz & von Cramon, 2003). Darüber hinaus hatte das Erkennen des mit der Aufgabe verbundenen Zieles, also der erwartete Endzustand, Einfluss auf die prämotorische Aktivierung (Chaminade, Meltzoff und Decety, 2002; Umiltà et al., 2001), was sowohl bei beobachteter Handlung als auch bei einer abstrakten visuellen Reizabfolge gezeigt werden konnte (Schubotz & von Cramon, 2004). Folglich kann der prämotorische Kortex mit einer Aufmerksamkeit erfordernden Aufgabe angeregt werden, wie auch das in Kapitel 4 dargestellte fMRT-Experiment zeigte. Auch vor dem Hintergrund der von Rizzolatti et al. (1987) vorgeschlagenen *premotor theory of attention* wurde für die verwendete Bewegungsbeobachtungsaufgabe im Vergleich zu einer passiven Beobachtung von Bewegung eine stärkere prämotorische Beteiligung erwartet. Wenngleich die Bewegungsbeobachtungsaufgabe sowohl bei den Patienten mit einer Läsion innerhalb des prämotorischen Kortex als auch bei den Patienten mit der kognitiven Störung ADHS wahrscheinlich eine hochtrainierte prämotorische Aufmerksamkeitsfunktion darstellt, ist diese Aufgabe sehr gut geeignet, um die perzeptuelle Verarbeitung motorischer Informationen ohne motorische Planung zu untersuchen.

Bei der abstrakten Sequenzaufgabe war ebenso das aufmerksame Verfolgen der visuellen oder auditiven Reize erforderlich. Die Repräsentationen innerhalb des lateralen prämotorischen Kortex konnten sich, wie bereits ausgeführt, in Abhängigkeit von der beachteten Reizeigenschaft gegliedert darstellen lassen. Indes reagierte der prämotorische Kortex aber in einer Reihe von funktionell-bildgebenden Studien mit Gesunden unabhängig vom angewendeten Reizmaterial und zeigte Aktivierungen auf natürliche Objekte und Töne ebenso wie auf künstliche abstrakte Objekte (Figuren) und Geräusche (Schubotz & von Cramon, 2002, 2004; Schubotz et al., 2003, sowie im Überblick bei Schubotz, 2004; Schubotz & von Cramon, 2003). Demnach weist der prämotorische Kortex eine Flexibilität in Hinsicht auf die sensorische Präsentation auf, die jedoch nicht auf das funktionell eingeschränkte Kortexareal übertragen werden kann, wie die Untersuchungen der Patienten mit einer prämotorischen Läsion sowie der ADHS-Patienten mit angenommenen prämotorischen Auffälligkeiten nahe legen.

Auch das in Kapitel 7 dargestellte Experiment (Verhaltensexperiment 5) mit stotternden männlichen Versuchsteilnehmern untersuchte die prämotorische Funktion der perzeptuellen Sequenzierungsleistung. Das Stottern ist eng mit gestörten prämotorischen Funktionen verbunden, wengleich sich dieses Störungsbild nicht nur als reines sprachmotorisches Problem charakterisieren lässt. Die Hypothese hinsichtlich der zu erwartenden Verhaltensleistung der stotternden Probanden stützte sich auf die Annahme eines möglichen Kompensationsmechanismus, der ausgehend von Fehlfunktionen innerhalb der internal gesteuerten Verarbeitungsverbindungen von den Basalganglien zum medialen prämotorischen Kortex (supplementär-motorische Area) wie ein Bypass über den external gesteuerten Verarbeitungskreislauf vom Zerebellum zum lateralen prämotorischen Kortex wirken und dieses System auf lange Sicht trainieren würde. Da die stotternden männlichen Versuchsteilnehmer eine solche trainierte kognitive prämotorische Funktion aufwiesen, konnten die stotternden Probanden bei der Bearbeitung der verwendeten sequentiellen Rhythmusaufgabe, die das externe (laterale) System gezielt beansprucht, funktionelle Vorteile erzielen. Die stotternden Probanden waren im Vergleich zu den nicht-stotternden Kontrollprobanden in der perzeptuellen Verarbeitung auditiver Sequenzen nicht generell besser, aber mit zunehmender Schwierigkeit der Aufgabe wurde bei den stotternden Probanden eine wirksame Kompensation deutlich. Die Ergebnisse dieses Verhaltensexperiments unterstützen die Annahme, dass Stottern zu einem Training der prämotorischen Schleifensysteme führt.

In diesem Zusammenhang stellt sich die Frage nach möglichen Kompensationsmechanismen im Verlauf einer degenerativen Erkrankung des motorischen Nervensystems wie beispielsweise der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS, englisch auch *Motor Neuron Disease*) oder dem Morbus Parkinson. Wie im Abschnitt 7.1.1 dargestellt, weisen Parkinson-Patienten unter bestimmten Bedingungen offenbar eine solche Bypass-Organisation im Gehirn auf, aufgrund derer eine deutliche Abschwächung der Hypokinesiesymptome erzielt werden kann. Die Anwendung perzeptueller Sequenzaufgaben wäre für die Testung beider Patientengruppen gut geeignet, zumal auch hier bei der Testung keine motorischen Anforderungen gegeben sein würden und somit die Bewegungs(un)fähigkeit des Patienten keine Rolle bei der Untersuchung spielen würde.

Wie bereits zuvor umrissen, ist die Untersuchung neurologischer Patienten mit einer Gehirnläsion vor allem hinsichtlich der Auslegung der Daten mit Einschränkungen verbunden (siehe Abschnitt 3.2.1), wenngleich die Befunde in der Lage sind, die Interpretationslücken, die die funktionelle Bildgebung aufwirft, zu schließen. Dennoch könnten beispielsweise entsprechend die im prämotorischen Kortex differenzierten Areale (ventrolateral, dorsolateral und medial) hinsichtlich ihrer funktionellen Spezialisierung bei der Bewegungsbeobachtung oder anderer Aufgaben genauer beziehungsweise ergänzend untersucht werden. Darüber hinaus könnte die Methode der fMRT die aus der Verhaltensleistung der Patienten mit der ADHS sowie der stotternden männlichen Versuchsteilnehmer gewonnenen Befunde vervollständigen. Wenngleich im Zusammenhang mit der ADHS und der Stottersymptomatik neuronale Auffälligkeiten berichtet werden, so sind diese beiden Störungsbilder nicht wie bei einer Läsion mit schlagartigen Veränderungen im Gehirn verbunden, und daher können die methodischen Probleme der bildgebenden Untersuchung von Läsionspatienten umgangen werden. Eine sinnvoll angewandte Methodenkombination würde sicher noch einige Interpretations- und Wissenslücken schließen.

Für die vorliegende Arbeit lässt sich zusammenfassen, dass die nicht-motorischen Funktionen des prämotorischen Kortex bei den unterschiedlichsten Störungsbildern, also nicht nur bei einer direkten Läsion oder angenommenen Schädigung des prämotorischen Netzwerkes mit motorischen Auswirkungen, sondern auch bei einer vordergründig kognitiven Störung wie der ADHS, eine Rolle spielen. Allgemein betrachtet dient der prämotorische Kortex als Bindeglied zwischen sensorischem Eingang und motorischem Ausgang. Wie dargestellt wurde, unterstützt dieses Kortexareal motorisch-geleitete und sensorisch-geleitete Repräsentationen entsprechend einer *habituell pragmatischen Ereigniskarte*



---

(Schubotz, 2007). Unabhängig von der Ausführung einer Handlung beruhen internale Repräsentationen auf deren *motorischer Idee* und könnten die Grundlage vielfältiger kognitiver Funktionen bilden (Fadiga et al., 2000). Die durch den prämotorischen Kortex vermittelten kognitiven Funktionen stellen somit einen wesentlich größeren Anteil gegenüber der rein motorischen Funktion dar, was anschaulich der „Spitze des Eisberges“ gleichkommt.



## Literaturverzeichnis

- Akshoomoff, N. A. & Courchesne, E. (1992). A new role for the cerebellum in cognitive operations. Behavioral neuroscience, 106 (5), 731-738.
- Alexander, G. E. (1997). Anatomy of the basal ganglia and related motor structures. In R. L. Watts & W.C. Koller (Eds.), Movement disorders: Neurologic principles and practice (pp. 73-83). New York City, NY: McGraw-Hill.
- Alexander, G. E., DeLong, M. R. & Strick, P. L. (1986). Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. Annual review of neuroscience, 9, 357-381.
- Alm, P.A. (2004). Stuttering and the basal ganglia circuits: A critical review of possible relations. Journal of communication disorders, 37 (4), 325-369.
- Ambrose, N. G., Cox, N. J. & Yairi, E. (1997). The genetic basis of persistence and recovery in stuttering. Journal of speech, language, and hearing research: JSLHR, 40 (3), 567-580.
- Ambrose, N. G., Yairi, E. & Cox N. (1993). Genetic aspects of early childhood stuttering. Journal of speech and hearing research, 36 (4), 701-706.
- Amerikanische Psychiatrische Vereinigung. (2001). Diagnostisches und Statistisches Handbuch Psychischer Störungen (DSM-IV), übersetzt nach der 4. Auflage. Saß, H., Wittchen, H. U. & Zaudig, M. (deutsche Bearbeitung, 3. unveränderte Auflage). Göttingen: Hogrefe.
- Baldissera, F., Cavallari, P., Craighero, L. & Fadiga, L. (2001). Modulation of spinal excitability during observation of hand actions in humans. European journal of neuroscience, 13 (1), 190-194.
- Bandettini P. A. & Ungerleider, L. G. (2001). From neuron to BOLD: New connections. Nature neuroscience, 4 (9), 864-866.

- Banerjee, T. D., Middleton, F. & Faraone, S.V. (2007). Environmental risk factors for attention-deficit hyperactivity disorder. Acta paediatrica, *96* (9), 1269-1274.
- Barbas, H. & Pandya, D. N. (1987). Architecture and frontal cortical connections of the premotor cortex (area 6) in the rhesus monkey. Journal of comparative neurology, *256* (2), 211-228.
- Barkley, R. A. (1997a). ADHD and the nature of self-control. New York City, NY: Guilford Press.
- Barkley, R. A. (1997b). Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: Constructing a unifying theory of ADHD. Psychological bulletin, *121* (1), 65-94.
- Basso, A., Capitani, E., Della Sala, S., Laiacona, M. & Spinnler, H. (1987a). Ideomotor apraxia: A study of initial severity. Acta neurologica Scandinavica, *76* (2), 142-146.
- Basso, A., Capitani, E., Della Sala, S., Laiacona, M. & Spinnler, H. (1987b). Recovery from ideomotor apraxia. A study on acute stroke patients. Brain: A journal of neurology, *110* (3), 747-760.
- Battaglia, F., Quartarone, A., Ghilardi, M. F., Dattola, R., Bagnato, S., Rizzo, V., Morgante, L. & Girlanda, P. (2006). Unilateral cerebellar stroke disrupts movement preparation and motor imagery. Clinical neurophysiology: Official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology, *117* (5), 1009-1016.
- Battelli, L., Cavanagh, P., Intriligator, J., Tramo, M. J., Hénaff, M. A., Michèl, F. & Barton, J. J. (2001). Unilateral right parietal damage leads to bilateral deficit for high-level motion. Neuron, *32* (6), 985-995.
- Battelli, L., Cavanagh, P. & Thornton, I. M. (2003). Perception of biological motion in parietal patients. Neuropsychologia, *41* (13), 1808-1816.
- Beal, D. S., Gracco, V. L., Lafaille, S. J & De Nil, L. F. (2007). Voxel-based morphometry of auditory and speech-related cortex in stutterers. Neuroreport, *18* (12), 1257-1260.
- Bellak, L. & Black, R. B. (1992). Attention-deficit hyperactivity disorder in adults. Clinical therapeutics, *14* (2), 138-147.
- Bellebaum, C. & Daum, I. (2007). Cerebellar involvement in executive control. Cerebellum (London, England), *6* (3), 184-192.

- Bellhouse-King, M. W. & Standing, L. G. (2007). Recognition memory for concrete, regular abstract, and diverse abstract pictures. Perceptual and motor skills, 104 (3, 1), 758-762.
- Berquin, P. C., Giedd, J. N., Jacobsen, L. K., Hamburger, S. D., Krain, A. L., Rapoport, J. L. & Castellanos, F.X. (1998). Cerebellum in attention-deficit hyperactivity disorder: A morphometric MRI study. Neurology, 50 (4), 1087-1093.
- Biederman, J. (1998). Attention-deficit/hyperactivity disorder: A life-span perspective. Journal of clinical psychiatry, 59 (Suppl. 7), 4-16.
- Biermann-Ruben, K., Salmelin, R. & Schnitzler, A. (2005). Right rolandic activation during speech perception in stutterers: A MEG study. NeuroImage, 25 (3), 793-801.
- Blood, I. M. (1996). Disruptions in auditory and temporal processing in adults who stutter. Perceptual and motor skills, 82 (1), 272-274.
- Boecker, H., Ceballos-Baumann, A. O., Bartenstein, P., Dagher, A., Forster, K., Haslinger, B., Brooks, D. J., Schwaiger, M. & Conrad, B. (2002). A H(2)(15)O positron emission tomography study on mental imagery of movement sequences—the effect of modulating sequence length and direction. NeuroImage, 17 (2), 999-1009.
- Bonda, E., Petrides, M., Ostry, D. & Evans, A. (1996). Specific involvement of human parietal systems and the amygdala in the perception of biological motion. Journal of neuroscience: Official journal of the Society for Neuroscience, 16 (11), 3737-3744.
- Boussaoud, D. (2001). Attention versus intention in the primate premotor cortex. NeuroImage, 14 (1, 2), S40-S45.
- Braun, A. R., Varga, M., Stager, S., Schulz, G., Selbie, S., Maisog, J. M., Carson, R. E. & Ludlow, C. L. (1997). Altered patterns of cerebral activity during speech and language production in developmental stuttering. An H2(15)O positron emission tomography study. Brain: A journal of neurology, 120 (5), 761-784.
- Bridge Denckla, M. (2003). ADHD: Topic update. Brain & development, 25 (6), 383-389.

- Brinkman, C. (1984). Supplementary motor area of the monkey's cerebral cortex: Short- and long-term deficits after unilateral ablation and the effects of subsequent callosal section. Journal of neuroscience: Official journal of the Society for Neuroscience, 4 (4), 918-929.
- Brodmann, K. (1909). Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde in ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des Zellenbaues. Leipzig: J. A. Barth.
- Brown, J. W. (1972). Aphasia, apraxia and agnosia: Clinical and theoretical aspects. Springfield, IL: C. C. Thomas.
- Buccino, G., Binkofski, F., Fink, G. R., Fadiga, L., Fogassi, L., Gallese, V., Seitz, R. J., Zilles, K., Rizzolatti, G. & Freund, H. J. (2001). Action observation activates premotor and parietal areas in a somatotopic manner: An fMRI study. European journal of neuroscience, 13 (2), 400-404.
- Buccino, G., Binkofski, F. & Riggio, L. (2004). The mirror neuron system and action recognition. Brain and language, 89 (2), 370-376.
- Büchel, C. & Sommer, M. (2004). What causes stuttering? PLoS biology, 2 (2), E46.
- Burton, H. (2002). Cerebral cortical regions devoted to the somatosensory system: Results from brain imaging studies in humans. In R. J. Nelson (Ed.), The somatosensory system: Deciphering the brain's own body image (pp. 27-72). Boca Raton, FL: CRC Press.
- Bütefisch, C. M., Kleiser, R. & Seitz, R. J. (2006). Post-lesional cerebral reorganisation: Evidence from functional neuroimaging and transcranial magnetic stimulation. Journal of physiology, Paris, 99 (4-6), 437-454.
- Butler, A. J. & Page, S. J. (2006). Mental practice with motor imagery: Evidence for motor recovery and cortical reorganization after stroke. Archives of physical medicine and rehabilitation, 87 (12, Suppl. 2), S2-S11.
- Calautti, C. & Baron, J. C. (2003). Functional neuroimaging studies of motor recovery after stroke in adults: A review. Stroke: A journal of cerebral circulation, 34 (6), 1553-1566.
- Campbell, R., Heywood, C. A., Cowey, A., Regard, M. & Landis, T. (1990). Sensitivity to eye gaze in prosopagnosic patients and monkeys with superior temporal sulcus ablation. Neuropsychologia, 28 (11), 1123-1142.

- Cao, Y., Vikingstad, E. M., George, K. P., Johnson, A. F. & Welch, K. M. (1999). Cortical language activation in stroke patients recovering from aphasia with functional MRI. Stroke: A journal of cerebral circulation, *30* (11), 2331-2340.
- Castellanos, F. X., Giedd, J. N., Marsh, W. L., Hamburger, S. D., Vaituzis, A. C., Dickstein, D. P., Sarfatti, S. E., Vauss, Y. C., Snell, J. W., Lange, N., Kaysen, D., Krain, A. L., Ritchie, G. F., Rajapakse, J. C. & Rapoport, J. L. (1996). Quantitative brain magnetic resonance imaging in attention-deficit hyperactivity disorder. Archives of general psychiatry, *53* (7), 607-616.
- Castellanos, F. X., Lee, P. P., Sharp, W., Jeffries, N. O., Greenstein, D. K., Clasen, L. S., Blumenthal, J. D., James, R. S., Ebens, C. L., Walter, J. M., Zijdenbos, A., Evans, A. C., Giedd, J. N. & Rapoport, J. L. (2002). Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. JAMA: Journal of the American Medical Association, *288* (14), 1740-1748.
- Cavanagh, P., Labianca, A. T. & Thornton, I. M. (2001). Attention-based visual routines: Sprites. Cognition, *80* (1-2), 47-60.
- Caviness, V. S., Makris, N., Montinaro, E., Sahin, N. T., Bates, J. F., Schwamm, L., Caplan, D. & Kennedy, D. N. (2002). Anatomy of stroke, Part I: An MRI-based topographic and volumetric System of analysis. Stroke: A journal of cerebral circulation, *33* (11), 2549-2556.
- Ceballos-Baumann, A. O. & Brooks, D. J. (1997). Basal ganglia function and dysfunction revealed by PET activation studies. Advances in neurology, *74*, 127-139.
- Chaminade, T., Meltzoff, A. N. & Decety, J. (2002). Does the end justify the means? A PET exploration of the mechanisms involved in human imitation. NeuroImage, *15* (2), 318-328.
- Chatterjee, A. (2005). A madness to the methods in cognitive neuroscience? Journal of cognitive neuroscience, *17* (6), 847-849.
- Crosbie, J. H., McDonough, S. M., Gilmore, D. H. & Wiggam, M. I. (2004). The adjunctive role of mental practice in the rehabilitation of the upper limb after hemiplegic stroke: A pilot study. Clinical rehabilitation, *18* (1), 60-68.

- Crosson, B., Sadek, J. R., Maron, L., Gökçay, D., Mohr, C. M., Auerbach, E. J., Freeman, A. J., Leonard, C. M. & Briggs, R. W. (2001). Relative shift in activity from medial to lateral frontal cortex during internally versus externally guided word generation. Journal of cognitive neuroscience, *13* (2), 272-283.
- Culham, J. C. & Valyear, K. F. (2006). Human parietal cortex in action. Current opinion in neurobiology, *16* (2), 205-212.
- Cunnington, R., Iansek, R., Thickbroom, G. W., Laing, B. A., Mastaglia, F. L., Bradshaw, J. L. & Phillips, J. G. (1996). Effects of magnetic stimulation over supplementary motor area on movement in Parkinson's disease. Brain: A journal of neurology, *119* (3), 815-822.
- Cunnington, R., Windischberger, C., Deecke, L. & Moser, E. (2002). The preparation and execution of self-initiated and externally-triggered movement: A study of event-related fMRI. NeuroImage, *15* (2), 373-385.
- Damasio, H. & Damasio, A. R. (1989). Lesion analysis in neuropsychology. New York City, NY: Oxford University Press.
- Darley, F. L., Aronson, A. E. & Brown, J. R. (1969). Clusters of deviant speech dimensions in the dysarthrias. Journal of speech and hearing research, *12* (3) 462-496.
- De Nil, L. F., Kroll, R. M., Kapur, S. & Houle, S. (2000). A positron emission tomography study of silent and oral single word reading in stuttering and non-stuttering adults. Journal of speech, language, and hearing research: JSLHR, *43* (4) 1038-1053.
- De Nil, L. F., Kroll, R. M., Lafaille, S. J. & Houle, S. (2003). A positron emission tomography study of short- and long-term treatment effects on functional brain activation in adults who stutter. Journal of fluency disorders, *28* (4), 357-379.
- DeLong, M. R. (1990). Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. Trends in neurosciences, *13* (7), 281-285.
- Derouesné, C. (1973). Le syndrome pré-moteur: A propos de 5 observations de tumeurs rolando-prérolandiques circonscrites [The premotor syndrome: Apropos of 5 cases of circumscribed rolando-prerolandic tumors]. Revue neurologique, *128* (5), 353-363.
- Desmond, J. E., Gabrieli, J. D. & Glover, G.H. (1998). Dissociation of frontal and cerebellar activity in a cognitive task: Evidence for a distinction between selection and search. NeuroImage, *7* (4, 1), 368-376.



- Dick, J. P., Benecke, R., Rothwell, J. C., Day, B. L. & Marsden, C. D. (1986). Simple and complex movements in a patient with infarction of the right supplementary motor area. Movement disorders: Official journal of the Movement Disorder Society, 1 (4), 255-266.
- Dick, F., Saygin, A. P., Galati, G., Pitzalis, S., Benvivuto, S., D'Amico, S., Wilson, S., Bates, E. & Pizzamiglio, L. (2007). What is involved and what is necessary for complex linguistic and nonlinguistic auditory processing: Evidence from functional magnetic resonance imaging and lesion data. Journal of cognitive neuroscience, 19 (5), 799-816.
- Dietrich, S. (2005). Sequenzverarbeitung bei Stotterern, Stottern und der prämotorische Kortex [Diplomarbeit]. Universität Leipzig.
- Dimberg, U., Thunberg, M. & Elmehed, K. (2000). Unconscious facial reactions to emotional facial expressions. Psychological science: Journal of the American Psychological Society / APS, 11 (1), 86-89.
- Dougherty, D. D., Bonab, A. A., Spencer, T. J., Rauch, S. L., Madras, B. K. & Fischman, A. J. (1999). Dopamine transporter density in patients with attention deficit hyperactivity disorder. Lancet, 354 (9196), 2132-2133.
- Downing, P. E., Jiang, Y., Shuman, M. & Kanwisher, N. (2001). A cortical area selective for visual processing of the human body. Science (New York, N. Y.), 293 (5539), 2470-2473.
- Dum, R. P. & Strick, P. L. (1991). The origin of corticospinal projections from the premotor areas in the frontal lobe. Journal of neuroscience: Official journal of the Society for Neuroscience, 11 (3), 667-689.
- Duncan, J., Martens, S. & Ward, R. (1997). Restricted attentional capacity within but not between sensory modalities. Nature, 387 (6635), 808-810.
- Dworzynski, K., Remington, A., Rijdsdijk, F., Howell, P. & Plomin, R. (2007). Genetic etiology in cases of recovered and persistent stuttering in an unselected, longitudinal sample of young twins. American journal of speech-language pathology / American Speech-Language-Hearing Association, 16 (2), 169-178.
- Ebert, D., Krause, J. & Roth-Sackenheim, C. (2003). ADHS im Erwachsenenalter – Leitlinien auf der Basis eines Expertenkonsensus mit Unterstützung der DGPPN [ADHD in adulthood – guidelines based on expert consensus with DGPPN support]. Nervenarzt, 10, 939-946.

- Edelman, G. M. (1978). Group selection and phasic reentrant signalling: A theory of higher brain function. In G. M. Edelman & V. B. Mountcastle (Eds.), The mindful brain (pp. 51-100). Cambridge, MA: The MIT Press.
- Edelman, G. M. & Gally, J. A. (2001). Degeneracy and complexity in biological systems. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 98 (24), 13763-13768.
- Elia, J. & Devoto, M. (2007). ADHD genetics: 2007 update. Current psychiatry reports, 9 (5), 434-439.
- Ernst, M., Zametkin, A. J., Matochik, J. A., Jons, P. H. & Cohen, R. M. (1998). DOPA decarboxylase activity in attention deficit hyperactivity disorder adults. A [fluorine-18]fluorodopa positron emission tomographic study. Journal of neuroscience: Official journal of the Society for Neuroscience, 18 (15), 5901-5907.
- Euler, H. A. & Wolff von Gudenberg, A. (2000). Die Kasseler Stottertherapie (KST). Ergebnisse einer computergestützten Biofeedbacktherapie für Erwachsene [The Kassel therapy of stuttering (KST). Results of a computer-based biofeedback therapy for adults]. Sprache Stimme Gehör, 24, 71-79.
- Fadiga, L., Fogassi, L., Gallese, V. & Rizzolatti G. (2000). Visuomotor neurons: Ambiguity of the discharge or 'motor' perception? International journal of psychophysiology: Official journal of the International Organization of Psychophysiology, 35 (2-3), 165-177.
- Fadiga, L., Fogassi, L., Pavesi, G. & Rizzolatti, G. (1995). Motor facilitation during action observation: A magnetic stimulation study. Journal of neurophysiology, 73 (6), 2608-2611.
- Faigel, H. C., Sznajderman, S., Tishby, O., Turel, M. & Pinus, U. (1995). Attention deficit disorder during adolescence: A review. Journal of adolescent health: Official publication of the Society for Adolescent Medicine, 16 (3), 174-184.
- Farah, M. J. (1994). Neuropsychological inference with an interactive brain: A critique of the "locality" assumption. Behavioral and Brain Sciences, 17 (1), 43-104.
- Faraone, S. V., Biederman, J., Mick, E., Williamson, S., Wilens, T., Spencer, T., Weber, W., Jetton, J., Kraus, I., Pert, J. & Zallen, B. (2000). Family study of girls with attention deficit hyperactivity disorder. American journal of psychiatry, 157 (7), 1077-1083.

- Fellows, L. K., Heberlein, A. S., Morales, D. A., Shivde, G., Waller, S. & Wu, D. H. (2005). Method matters: An empirical study of impact in cognitive neuroscience. Journal of cognitive neuroscience, *17* (6), 850-858.
- Felsenfeld, S. (2002). Finding susceptibility genes for developmental disorders of speech: The long and winding road. Journal of communication disorders, *35* (4), 329-345.
- Felsenfeld, S., Kirk, K. M., Zhu, G., Statham, D. J., Neale, M. C. & Martin, N. G. (2000). A study of the genetic and environmental etiology of stuttering in a selected twin sample. Behavior genetics, *30* (5), 359-366.
- Filipek, P. A., Semrud-Clikeman, M., Steingard, R. J., Renshaw, P. F., Kennedy, D. N. & Biederman, J. (1997). Volumetric MRI analysis comparing subjects having attention-deficit hyperactivity disorder with normal controls. Neurology, *48* (3), 589-601.
- Fodor, J. A. (1983). The modularity of mind. Cambridge, MA: The MIT Press.
- Forman, S. D., Cohen, J. D., Fitzgerald, M., Eddy, W. F., Mintun, M. A. & Noll, D. C. (1995) Improved assessment of significant activation in functional magnetic resonance imaging (fMRI): Use of a cluster-size threshold. Magnetic resonance in medicine: Official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine, *33* (5), 636-647.
- Forster, D. C. & Webster, W.G. (2001). Speech-motor control and interhemispheric relations in recovered and persistent stuttering. Developmental neuropsychology, *19* (2), 125-145.
- Foundas, A. L., Bollich, A. M., Corey, D. M., Hurley, M. & Heilman, K. M. (2001). Anomalous anatomy of speech-language areas in adults with persistent developmental stuttering. Neurology, *57* (2), 207-215.
- Foundas, A. L., Corey, D. M., Angeles, V., Bollich, A. M., Crabtree-Hartman, E. & Heilman, K. M. (2003). Atypical cerebral laterality in adults with persistent developmental stuttering. Neurology, *61* (10), 1378-1385.
- Fox, P. T., Ingham, R. J., Ingham, J. C., Hirsch, T. B., Downs, J. H., Martin, C., Jerabek, P., Glass, T. & Lancaster, J. L. (1996). A PET study of the neural systems of stuttering. Nature, *382* (6587), 158-161.
- Fox, P. T., Ingham, R. J., Ingham, J. C., Zamarripa, F., Xiong, J. H. & Lancaster J. L. (2000). Brain correlates of stuttering and syllable production. A PET performance-correlation analysis. Brain: A journal of neurology, *123* (10), 1985-2004.

- Freund, H. J. (1985). Clinical aspects of premotor function. Behavioural brain research, 18 (2), 187-191.
- Freund, H. J. (1990). Premotor area and preparation of movement. Revue neurologique, 146 (10), 543-547.
- Freund, H. J. & Hummelsheim, H. (1984). Premotor cortex in man: Evidence for innervation of proximal limb muscles. Experimental brain research. Experimentelle Hirnforschung. Experimentation cerebrale, 53 (2), 479-482.
- Freund, H. J. & Hummelsheim, H. (1985). Lesions of premotor cortex in man. Brain: A journal of neurology, 108 (3), 697-733.
- Frey, R. T., Woods, D. L., Knight, R. T., Scabini, D. & Clayworth C. (1987). Defining functional cortical areas with averaged CT scans [Abstract]. Society for Neuroscience Abstracts, 13, p. 1266.
- Friston, K. J. (1994). Statistical parametric mapping. In R. W. Thatcher, M. Hallett, T. Zeffiro, E. R. John & M. Huerta (Eds.), Functional neuroimaging: Technical foundations (pp. 79-93). San Diego, CA: Academic Press.
- Friston, K. J., Fletcher, P., Josephs, O., Holmes, A., Rugg, M. D. & Turner, R. (1998). Event-related fMRI: Characterizing differential responses. NeuroImage, 7 (1), 30-40.
- Friston, K. J., Holmes, A. P., Poline, J. B., Grasby, P. J., Williams, S. C. R., Frackowiak, R. S. J. & Turner R. (1995). Analysis of fMRI time-series revisited. NeuroImage, 2 (1), 45-53.
- Friston, K. J., Holmes, A. P., Price, C. J., Büchel, C. & Worsley, K. J. (1999). Multisubject fMRI studies and conjunction analyses. NeuroImage, 10 (4), 385-396.
- Friston, K. J., Holmes, A. P., Worsley, K. J., Poline, J. P., Frith, C. D. & Frackowiak, R. S. J. (1995) Statistical parametric maps in functional imaging: A general linear approach. Human brain mapping, 2 (44), 189-210.
- Fugl-Meyer, A. R., Jääskö, L., Leyman, I., Olsson, S. & Steglind, S. (1975). The post-stroke hemiplegic patient. 1. A method for evaluation of physical performance. Scandinavian journal of rehabilitation medicine, 7 (1), 13-31.
- Fulton, J. F. (1935). A note on the definition of the "motor" and "premotor" areas. Brain: A journal of neurology, 58 (2), 311- 316.
- Fuster, J. M. (1997). The Prefrontal Cortex (3rd ed.). Philadelphia, PA: Lippincott-Raven.

- Gentilucci, M., Fogassi, L., Luppino, G., Matelli, M., Camarda, R. & Rizzolatti, G. (1988). Functional organization of inferior area 6 in the macaque monkey. I. Somatotopy and the control of proximal movements. Experimental brain research. Experimentelle Hirnforschung. Experimentation cerebrale, 71 (3), 475-490.
- Ghosh, S. & Gattera, R. (1995). A comparison of the ipsilateral cortical projections to the dorsal and ventral subdivisions of the macaque premotor cortex. Somatosensory & motor research, 12 (3-4), 359-378.
- Giedd, J. N., Blumenthal, J., Molloy, E. & Castellanos, F. X. (2001). Brain imaging of attention deficit/hyperactivity disorder. Annals of the New York Academy of Sciences, 931, 33-49.
- Giraud, A. L., Neumann, K., Bachoud-Levi, A. C., von Gudenberg, A. W., Euler, H. A., Lanfermann, H. & Preibisch, C. (2008). Severity of dysfluency correlates with basal ganglia activity in persistent developmental stuttering. Brain and language, 104 (2), 190-199.
- Gitelman, D. R., Alpert, N. M., Kosslyn, S., Daffner, K., Scinto, L., Thompson, W. & Mesulam, M. M. (1996). Functional imaging of human right hemispheric activation for exploratory movements. Annals of neurology, 39 (2), 174-179.
- Gitelman, D. R., Nobre, A. C., Parrish, T. B., LaBar, K. S., Kim, Y. H., Meyer, J. R. & Mesulam, M. (1999). A large-scale distributed network for covert spatial attention: Further anatomical delineation based on stringent behavioural and cognitive controls. Brain: A journal of neurology, 122 (6), 1093-1106.
- Glickstein, M. & Stein, J. (1991). Paradoxical movement in Parkinson's disease. Trends in neurosciences, 14 (11), 480-482.
- Godschalk, M., Lemon, R. N., Kuypers, H. G. & Ronday, H. K. (1984). Cortical afferents and efferents of monkey postarcuate area: An anatomical and electrophysiological study. Experimental brain research. Experimentelle Hirnforschung. Experimentation cerebrale, 56 (3), 410-424.
- Godschalk, M., Mitz, A. R., van Duin, B. & van der Burg, H. (1995). Somatotopy of monkey premotor cortex examined with microstimulation. Neuroscience research, 23 (3), 269-279.
- Goldberg G (1985). Supplementary motor area structure and function: Review and hypotheses. Behavioral and brain sciences, 8, 567-615.

- González, B., Rodríguez, M., Ramirez, C. & Sabaté, M. (2005). Disturbance of motor imagery after cerebellar stroke. Behavioral neuroscience, *119* (2), 622-626.
- Gordon N. (2007). The cerebellum and cognition. European journal of paediatric neurology (EJPN): Official journal of the European Paediatric Neurology Society, *11* (4), 232-234.
- Grafton, S. T., Hazeltine, E. & Ivry, R. B. (2002). Motor sequence learning with the nondominant left hand. A PET functional imaging study. Experimental brain research. Experimentelle Hirnforschung. Experimentation cerebrale, *146* (3), 369-378.
- Graybiel, A. M. (2000). The basal ganglia. Current biology: CB, *10* (14), R509-511.
- Graziano, M. S. & Gandhi, S. (2000). Location of the polysensory zone in the precentral gyrus of anesthetized monkeys. Experimental brain research. Experimentelle Hirnforschung. Experimentation cerebrale, *135* (2), 259-266.
- Grefkes, C. & Fink, G. R. (2005). The functional organization of the intraparietal sulcus in humans and monkeys. Journal of anatomy, *207* (1), 3-17.
- Grèzes, J., Fonlupt, P., Bertenthal, B., Delon-Martin, C., Segebarth, C. & Decety, J. (2001). Does perception of biological motion rely on specific brain regions? NeuroImage, *13* (5), 775-785.
- Grossman, E. D. & Blake, R. (2002). Brain areas active during visual perception of biological motion. Neuron, *35* (6), 1167-1175.
- Grossman, E., Donnelly, M., Price, R., Pickens, D., Morgan, V., Neighbor, G. & Blake, R. (2000). Brain areas involved in perception of biological motion. Journal of cognitive neuroscience, *12* (5), 711-720.
- Gurfinkel, V. S. & Elner, A. M. (1973). On two types of static disturbances in patients with local lesions of the brain. Agressologie, *14* (Spec. No. D), 65-72.
- Halperin, J. M. & Schulz, K. P. (2006). Revisiting the role of the prefrontal cortex in the pathophysiology of attention-deficit/hyperactivity disorder. Psychological bulletin, *132* (4), 560-581.
- Halsband, U. & Freund, H. J. (1990). Premotor cortex and conditional motor learning in man. Brain: A journal of neurology, *113* (1), 207-222.

- Halsband, U., Ito, N., Tanji, J. & Freund, H. J. (1993). The role of premotor cortex and the supplementary motor area in the temporal control of movement in man. Brain: A journal of neurology, 116 (1), 243-266.
- Halsband, U., Matsuzaka, Y. & Tanji, J. (1994). Neuronal activity in the primate supplementary, pre-supplementary and premotor cortex during externally and internally instructed sequential movements. Neuroscience research, 20 (2), 149-155.
- Halsband, U., Schmitt, J., Weyers, M., Binkofski, F., Grützner, G. & Freund, H. J. (2001). Recognition and imitation of pantomimed motor acts after unilateral parietal and premotor lesions: A perspective on apraxia. Neuropsychologia, 39 (2), 200-216.
- Hanakawa, T., Fukuyama, H., Katsumi, Y., Honda, M. & Shibasaki, H. (1999). Enhanced lateral premotor activity during paradoxical gait in Parkinson's disease. Annals of neurology, 45 (3), 329-336.
- Hanakawa, T., Katsumi, Y., Fukuyama, H., Honda, M., Hayashi, T., Kimura, J. & Shibasaki, H. (1999). Mechanisms underlying gait disturbance in Parkinson's disease: A single photon emission computed tomography study. Brain: A journal of neurology, 122 (7), 1271-1282.
- Harrington, D. L. & Haaland, K. Y. (1992). Motor sequencing with left hemisphere damage. Are some cognitive deficits specific to limb apraxia? Brain: A journal of neurology, 115 (3), 857-874.
- Harrington, D. L., Rao, S. M., Haaland, K. Y., Bobholz, J. A., Mayer, A. R., Binder, J. R. & Cox, R. W. (2000). Specialized neural systems underlying representations of sequential movements. Journal of cognitive neuroscience, 12 (1), 56-77.
- Haslinger, B., Erhard, P., Weilke, F., Ceballos-Baumann, A. O., Bartenstein, P., Gräfin von Einsiedel, H., Schwaiger, M., Conrad, B. & Boecker, H. (2002). The role of lateral premotor-cerebellar-parietal circuits in motor sequence control: A parametric fMRI study. Brain research. Cognitive brain research, 13 (2), 159-168.
- Hast, M. H., Fischer, J. M., Wetzell, A. B. & Thompson, V. E. (1974). Cortical motor representation of the laryngeal muscles in *Macaca mulatta*. Brain research, 73 (2), 229-240.

- Hazeltine, E., Grafton, S. T. & Ivry, R. (1997). Attention and stimulus characteristics determine the locus of motor-sequence encoding. A PET study. Brain: A journal of neurology, 120 (1), 123-140.
- He, S. Q., Dum, R. P. & Strick, P. L. (1993) Topographic organization of cortico-spinal projections from the frontal lobe: Motor areas on the lateral surface of the hemisphere. Journal of neuroscience: Official journal of the Society for Neuroscience, 13 (3), 952-980.
- Healey, E. C., Mallard, A. R. 3rd & Adams, M. R. (1976). Factors contributing to the reduction of stuttering during singing. Journal of speech and hearing research, 19 (3), 475-480.
- Hebb, D. O. (1958). A textbook of psychology. Philadelphia, PA: Saunders.
- Heeger, D. J. & Ress, D. (2002). What does fMRI tell us about neuronal activity? Nature reviews. Neuroscience, 3 (2), 142-151.
- Heilman, K. M. & Gonzalez-Rothi, L. J. (1993). Apraxia. In K. M. Heilman & E. Valenstein (Eds.), Clinical neuropsychology (3rd ed., pp. 141-163). New York City, NY: Oxford University Press.
- Heilman, K. M., Watson, R. T. & Gonzalez-Rothi, L. J. (1998) Limb Apraxias. In P. J. Snyder & P. D. Nussbaum (Eds.), Clinical neuropsychology: A pocket handbook for assessment (pp. 509-520). Washington, DC: American Psychological Association.
- Hein, G., Parr, A. & Duncan, J. (2006). Within-modality and cross-modality attentional blinks in a simple discrimination task. Perception & psychophysics, 68 (1), 54-61.
- Heinsius, T., Bogousslavsky, J. & Van Melle, G. (1998). Large infarcts in the middle cerebral artery territory. Etiology and outcome patterns. Neurology, 50 (2), 341-350.
- Hepp-Reymond, M. C., Hüsler, E. J., Maier, M. A. & Qi, H. X. (1994), Force-related neuronal activity in two regions of the primate ventral premotor cortex. Canadian journal of physiology and pharmacology, 72 (5), 571-579.
- Herrero, M. T., Barcia, C. & Navarro, J. M. (2002). Functional anatomy of thalamus and basal ganglia. Child's nervous system (ChNS): Official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery, 18 (8), 386-404.



- Hervey, A. S., Epstein, J. N. & Curry, J. F. (2004). Neuropsychology of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: A meta-analytic review. Neuropsychology, 18 (3), 485-503.
- Hesslinger, B., Tebartz van Elst, L., Thiel, T., Haegele, K., Hennig, J. & Ebert, D. (2002). Frontoorbital volume reductions in adult patients with attention deficit hyperactivity disorder. Neuroscience letters, 328 (3), 319-321.
- Heuer, H. & Schmidtke, V. (1996). Secondary-task effects on sequence learning. Psychological research, 59 (2), 119-133.
- Heywood, C. A. & Cowey, A. (1992). The role of the 'face-cell' area in the discrimination and recognition of faces by monkeys. Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological sciences, 335 (1273), 31-38.
- Iacoboni, M., Woods, R. P. & Mazziotta, J. C. (1998). Bimodal (auditory and visual) left frontoparietal circuitry for sensorimotor integration and sensorimotor learning. Brain: A journal of neurology, 121 (11), 2135-2143.
- Ingham, R. J. (1998). On learning from speech-motor control research on stuttering. In A. K. Cordes & R. J. Ingham (Eds.), Treatment efficacy for stuttering: A search for empirical bases (pp. 67-101). San Diego, CA: Singular Publishing Group.
- Ingham, R. J. (2001). Brain imaging studies of developmental stuttering. Journal of communication disorders, 34 (6), 493-516.
- Ingham, R. J., Fox, P. T., Ingham, J. C., Xiong, J., Zamarripa, F., Hardies, L. J. & Lancaster, J. L. (2004). Brain correlates of stuttering and syllable production: Gender comparison and replication. Journal of speech, language, and hearing research: JSLHR, 47 (2), 321-341.
- Ingham, R. J., Fox, P. T., Ingham, J. C. & Zamarripa, F. (2000). Is overt stuttered speech a prerequisite for the neural activations associated with chronic developmental stuttering? Brain and language, 75 (2), 163-194.
- Inoue, K., Kawashima, R., Satoh, K., Kinomura, S., Sugiura, M., Goto, R., Ito, M. & Fukuda, H. (2000). A PET study of visuomotor learning under optical rotation. NeuroImage, 11 (5, 1), 505-516.
- Jäncke, L., Hänggi, J. & Steinmetz, H. (2004). Morphological brain differences between adult stutterers and non-stutterers. BMC neurology, 4 (1), 23.
- Jeannerod, M. (2001). Neural simulation of action: A unifying mechanism for motor cognition. NeuroImage, 14 (1, 2), S103-S109.

- Jeannerod, M. & Frak, V. (1999). Mental imaging of motor activity in humans. Current opinion in neurobiology, *9* (6), 735-739.
- Johansson, G. (1973). Visual perception of biological motion and a model for its analysis. Perception and Psychophysics, *14* (2), 201-211.
- Johnson, S. H. (2000). Imagining the impossible: Intact motor representations in hemiplegics. Neuroreport, *11* (4), 729-732.
- Johnson, S. H., Sprehn, G. & Saykin, A. J. (2002). Intact motor imagery in chronic upper limb hemiplegics: Evidence for activity-independent action representations. Journal of cognitive neuroscience, *14* (6), 841-852.
- Johnson-Frey, S. H. (2004). Stimulation through simulation? Motor imagery and functional reorganization in hemiplegic stroke patients. Brain and cognition, *55* (2), 328-331.
- Jonides, J., Smith, E. E., Koeppe, R. A., Awh, E., Minoshima, S. & Mintun, M. A. (1993). Spatial working memory in humans as revealed by PET. Nature, *363* (6430), 623-625.
- Kaplan, R. F. & Stevens, M. (2002). A review of adult ADHD: A neuropsychological and neuroimaging perspective. CNS spectrums, *7* (5), 355-362.
- Karbe, H., Thiel, A., Weber-Luxenburger, G., Herholz, K., Kessler, J. & Heiss, W. D. (1998). Brain plasticity in poststroke aphasia: What is the contribution of the right hemisphere? Brain and language, *64* (2), 215-230.
- Kimura, D. (1982). Left-hemisphere control of oral and brachial movements and their relation to communication. Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological sciences, *298* (1089), 135-149.
- King, J. A., Colla, M., Brass, M., Heuser, I. & von Cramon, D. Y. (2007). Inefficient cognitive control in adult ADHD: Evidence from trial-by-trial Stroop test and cued task switching performance. Behavioral and brain functions : BBF, *3*, 42.
- Krause, K. H., Dresel, S. H., Krause, J., Kung, H. F. & Tatsch, K. (2000). Increased striatal dopamine transporter in adult patients with attention deficit hyperactivity disorder: Effects of methylphenidate as measured by single photon emission computed tomography. Neuroscience letters, *285* (2), 107-110.

- Krause, K. H., Krause, J. & Trott, G. E. (1998). Das hyperkinetische Syndrom (Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung) des Erwachsenenalters [Hyperkinetic syndrome (attention deficit-/hyperactivity disorder) in adulthood]. Nervenarzt, *69* (7), 543-556.
- Kurata, K. (1989). Distribution of neurons with set- and movement-related activity before hand and foot movements in the premotor cortex of rhesus monkeys. Experimental brain research. Experimentelle Hirnforschung. Experimentation cerebrale, *77* (2), 245-256.
- Kurata, K. (1991). Corticocortical inputs to the dorsal and ventral aspects of the premotor cortex of macaque monkeys. Neuroscience research, *12* (1), 263-280.
- Kurata, K., Okano, K. & Tanji, J. (1985). Distribution of neurons related to a hindlimb as opposed to forelimb movement in the monkey premotor cortex. Experimental brain research. Experimentelle Hirnforschung. Experimentation cerebrale, *60* (1), 188-191.
- Kurata, K. & Tanji, J. (1986). Premotor cortex neurons in macaques: Activity before distal and proximal forelimb movements. Journal of neuroscience: Official journal of the Society for Neuroscience, *6* (2), 403-411.
- Lafleur, M. F., Jackson, P. L., Malouin, F., Richards, C. L., Evans, A. C. & Doyon, J. (2002). Motor learning produces parallel dynamic functional changes during the execution and imagination of sequential foot movements. NeuroImage, *16* (1), 142-157.
- Lalonde, R. & Strazielle, C. (2007). Brain regions and genes affecting postural control. Progress in neurobiology, *81* (1), 45-60.
- Larsson, J., Gulyás, B. & Roland, P. E. (1996). Cortical representation of self-paced finger movement. Neuroreport, *7* (2), 463-468.
- Leonardo, M., Fieldman, J., Sadato, N., Campbell, G., Ibanez, V., Cohen, L., Deiber, M-P., Jezzard, P., Pons, T., Turner, R., Le Bihan, D. & Hallett, M. (1995). A functional magnetic resonance imaging study of cortical regions associated with motor task execution and motor ideation in humans. Human brain mapping, *3* (2), 83-92.
- Lepage, M., Beaudoin, G., Boulet, C., O'Brien, I., Marcantoni, W., Bourgouin, P. & Richer, F. (1999). Frontal cortex and the programming of repetitive tapping movements in man: Lesion effects and functional neuroimaging. Brain research. Cognitive brain research, *8* (1), 17-25.

- Liepmann, H. (1920). Apraxie. In T. Bruggsch & A. Eulenberg (Hrsg.), Ergebnisse der Gesamten Medizin, Band I (S. 516-543). Berlin: Urban & Schwarzenberg.
- Logothetis, N. K., Pauls, J., Augath, M., Trinath, T. & Oeltermann, A. (2001). Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. Nature, 412 (6843), 150-157.
- Logothetis, N. K. & Pfeuffer, J. (2004). On the nature of the BOLD fMRI contrast mechanism. Magnetic resonance imaging, 22 (10), 1517-1531.
- Lohmann, G., Müller, K., Bosch, V., Mentzel, H., Hessler, S., Chen, L., Zysset, S. & von Cramon, D. Y. (2001). LIPSIA – A new software system for the evaluation of functional magnetic resonance images of the human brain. Computerized medical imaging and graphics: Official journal of the Computerized Medical Imaging Society, 25 (6), 449-457.
- Lotze, M. & Cohen, L. G. (2006). Volition and imagery in neurorehabilitation. Cognitive and behavioral neurology: Official journal of the Society for Behavioral and Cognitive Neurology, 19 (3), 135-140.
- Lotze, M., Erb, M., Flor, H., Huelsmann, E., Godde, B. & Grodd, W. (2000). fMRI evaluation of somatotopic representation in human primary motor cortex. NeuroImage, 11 (5), 473-481.
- Lotze, M., Montoya, P., Erb, M., Hülsmann, E., Flor, H., Klose, U., Birbaumer, N. & Grodd, W. (1999). Activation of cortical and cerebellar motor areas during executed and imagined hand movements: An fMRI study. Journal of cognitive neuroscience, 11 (5), 491-501.
- Lu, M. T., Preston, J. B. & Strick, P. L. (1994). Interconnections between the prefrontal cortex and the premotor areas in the frontal lobe. Journal of comparative neurology, 341 (3), 375-392.
- Luppino, G., Matelli, M., Camarda, R., Gallese, V. & Rizzolatti, G. (1991). Multiple representations of body movements in mesial area 6 and the adjacent cingulate cortex: An intracortical microstimulation study in the macaque monkey. Journal of comparative neurology, 311 (4), 463-482.
- Luppino, G., Matelli, M., Camarda, R. & Rizzolatti, G. (1993). Corticocortical connections of area F3 (SMA-proper) and area F6 (pre-SMA) in the macaque monkey. Journal of comparative neurology, 338 (1), 114-140.

- Luppino, G., Matelli, M. & Rizzolatti, G. (1990). Cortico-cortical connections of two electrophysiologically identified arm representations in the mesial agranular frontal cortex. Experimental brain research. Experimentelle Hirnforschung. Experimentation cerebrale, 82 (1), 214-218.
- Lurija, A. R. (1966). Higher cortical functions in man. New York City, NY: Basic Books.
- Maguire, G. A., Riley, G. D. & Yu, B. P. (2002). A neurological basis of stuttering? Lancet neurology, 1 (7), 407.
- Malouin, F., Belleville, S., Richards, C. L., Desrosiers, J. & Doyon, J. (2004). Working memory and mental practice outcomes after stroke. Archives of physical medicine and rehabilitation, 85 (2), 177-183.
- Malouin, F., Richards, C. L., Desrosiers, J. & Doyon, J. (2004). Bilateral slowing of mentally simulated actions after stroke. Neuroreport, 15 (8), 1349-1353.
- Marsden, C. D. & Obeso, J. A. (1994). The functions of the basal ganglia and the paradox of stereotaxic surgery in Parkinson's disease. Brain: A journal of neurology, 117 (4), 877-897.
- Massion, J. (1992). Movement, posture and equilibrium: Interaction and coordination. Progress in neurobiology, 38 (1), 35-56.
- Massion, J. & Dufosse, M. (1988). Coordination between posture and movement: Why and how? News in physiological sciences: International journal of physiology produced jointly by the International Union of Physiological Sciences and the American Physiological Society, 3, 88-93.
- Massion, J., Viallet, F., Massarino, R. & Khalil, R. (1989). La région de l'aire motrice supplémentaire est impliquée dans la coordination entre posture et mouvement chez l'homme [The supplementary motor area is implicated in the coordination between posture and movement in man]. Comptes rendus de l'Académie des sciences. Série III: Sciences de la vie, 308 (15), 417-423.
- Matelli, M., Camarda, R., Glickstein, M. & Rizzolatti, G. (1984). Interconnections within the postarcuate cortex (area 6) of the macaque monkey. Brain research, 310 (2), 388-392.
- Matelli, M., Camarda, R., Glickstein, M. & Rizzolatti, G. (1986). Afferent and efferent projections of the inferior area 6 in the macaque monkey. Journal of comparative neurology, 251 (3), 281-298.

- Matelli, M., Luppino, G. & Rizzolatti, G. (1985). Patterns of cytochrome oxidase activity in the frontal agranular cortex of the macaque monkey. Behavioural brain research, *18* (2), 125-136.
- Matelli, M., Luppino, G. & Rizzolatti, G. (1991). Architecture of superior and mesial area 6 and the adjacent cingulate cortex in the macaque monkey. Journal of comparative neurology, *311* (4), 445-462.
- Matsumura, M. & Kubota, K. (1979). Cortical projection to hand-arm motor area from post-arcuate area in macaque monkeys: A histological study of retrograde transport of horseradish peroxidase. Neuroscience letters, *11* (3), 241-246.
- Max, L. & Yudman, E. A. (2003). Accuracy and variability of isochronous rhythmic timing across motor systems in stuttering versus nonstuttering individuals. Journal of speech, language, and hearing research: JSLHR, *46* (1), 146-163.
- McLeod, P., Dittrich, W., Driver, J., Perrett, D. & Zihl, J. (1996). The perception of biological motion in the motion-blind patient. Visual Cognition, *3* (4), 363-392.
- Medler, D. A., Dawson, M. R. & Kingstone, A. (2005). Functional localization and double dissociations: The relationship between internal structure and behavior. Brain and cognition, *57* (2), 146-150.
- Meister, I., Krings, T., Foltys, H., Boroojerdi, B., Müller, M., Töpper, R. & Thron, A. (2005). Effects of long-term practice and task complexity in musicians and nonmusicians performing simple and complex motor tasks: Implications for cortical motor organization. Human brain mapping, *25* (3), 345-352.
- Middleton, F. A. & Strick, P. L. (1997). Cerebellar output channels. International review of neurobiology, *41*, 61-82.
- Mink, J. W. (2003). The Basal Ganglia and involuntary movements: Impaired inhibition of competing motor patterns. Archives of neurology, *60* (10), 1365-1368.
- Mirsky, A. F., Anthony, B. J., Duncan, C. C., Ahearn, M. B. & Kellam, S. G. (1991). Analysis of the elements of attention: A neuropsychological approach. Neuropsychology review, *2* (2), 109-145.
- Moss, S. B., Nair, R., Vallarino, A. & Wang, S. (2007). Attention deficit/hyperactivity disorder in adults. Primary care, *34* (3), 445-473.

- Mostofsky, S. H., Cooper, K. L., Kates, W. R., Denckla, M. B. & Kaufmann, W. E. (2002). Smaller prefrontal and premotor volumes in boys with attention-deficit/hyperactivity disorder. Biological psychiatry, *52* (8), 785-794.
- Mostofsky, S. H., Reiss, A. L., Lockhart, P. & Denckla, M. B. (1998). Evaluation of cerebellar size in attention-deficit hyperactivity disorder. Journal of child neurology, *13* (9), 434-439.
- Motomura, N., Seo, T., Asaba, H. & Sakai, T. (1989). Motor learning in ideomotor apraxia. International journal of neuroscience, *47* (1-2), 125-129.
- Muakkassa, K. F. & Strick, P. L. (1979). Frontal lobe inputs to primate motor cortex: Evidence for four somatotopically organized 'premotor' areas. Brain research, *177* (1), 176-182.
- Müller, R. A., Kleinhans, N., Pierce, K., Kemmotsu, N. & Courchesne, E. (2002). Functional MRI of motor sequence acquisition: Effects of learning stage and performance. Brain research. Cognitive brain research, *14* (2), 277-293.
- Mushiake, H., Inase, M. & Tanji, J. (1991). Neuronal activity in the primate premotor, supplementary, and precentral motor cortex during visually guided and internally determined sequential movements. Journal of neurophysiology, *66* (3), 705-718.
- Musso, M., Weiller, C., Kiebel, S., Müller, S. P., Bülow, P. & Rijntjes, M. (1999). Training-induced brain plasticity in aphasia. Brain: A journal of neurology, *122* (9), 1781-1790.
- Natke, U. (2005). Stottern: Erkenntnisse, Theorien, Behandlungsmethoden. Bern: H. Huber.
- Nejati, V., Garusi Farshi, M. T., Ashayeri, H. & Aghdasi, M. T. (2008). Dual task interference in implicit sequence learning by young and old adults. International journal of geriatric psychiatry, *23* (8), 801-804.
- Neumann, K., Euler, H. A., von Gudenberg, A. W., Giraud, A. L., Lanfermann, H., Gall, V. & Preibisch, C. (2003). The nature and treatment of stuttering as revealed by fMRI A within- and between-group comparison. Journal of fluency disorders, *28* (4), 381-409.
- Neumann, K., Preibisch, C., Euler, H. A., von Gudenberg, A. W., Lanfermann, H., Gall, V. & Giraud, A. L. (2005). Cortical plasticity associated with stuttering therapy. Journal of fluency disorders, *30* (1), 23-39.

- Ng, Y. S., Stein, J., Ning, M. & Black-Schaffer, R. M. (2007). Comparison of clinical characteristics and functional outcomes of ischemic stroke in different vascular territories. Stroke: A journal of cerebral circulation, *38* (8), 2309-2314.
- Nigg, J. T. (2005). Neuropsychologic theory and findings in attention-deficit/hyperactivity disorder: The state of the field and salient challenges for the coming decade. Biological psychiatry, *57* (11), 1424-1435.
- Nigg, J. T., Stavro, G., Ettenhofer, M., Hambrick, D. Z., Miller, T. & Henderson, J. M. (2005). Executive functions and ADHD in adults: Evidence for selective effects on ADHD symptom domains. Journal of abnormal psychology, *114* (4), 706-717.
- Nissen, M. J. & Bullemer, P. (1987). Attentional requirements of learning: Evidence from performance measures. Cognitive Psychology, *19* (1), 1-32.
- Ogawa, S., Lee, T. M., Kay, A. R. & Tank, D. W. (1990). Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, *87* (24), 9868-9872.
- Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory. Neuropsychologia, *9* (1), 97-113.
- Orton, S. T. (1927). Studies in stuttering. Archives of Neurology and Psychiatry, *18*, 671-672.
- Page, S. J., Levine, P., Sisto, S. & Johnston, M. V. (2001). A randomized efficacy and feasibility study of imagery in acute stroke. Clinical rehabilitation, *15* (3), 233-240.
- Paloyelis, Y., Mehta, M. A., Kuntsi, J. & Asherson, P. (2007). Functional MRI in ADHD: A systematic literature review. Expert review of neurotherapeutics, *7* (10), 1337-1356.
- Parent, A. & Cicchetti, F. (1998). The current model of basal ganglia organization under scrutiny. Movement disorders: Official journal of the Movement Disorder Society, *13* (2), 199-202.
- Passingham, R. (1993). The frontal lobes and voluntary action. New York City, NY: Oxford University Press.



- Paucke, M. (2006). Neuropsychologisches Profil der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) im Erwachsenenalter [Diplomarbeit]. Universität Leipzig.
- Peelen, M. V., Wiggett, A. J. & Downing, P. E. (2006). Patterns of fMRI activity dissociate overlapping functional brain areas that respond to biological motion. Neuron, 49 (6), 815-822.
- Penfield, W. & Boldrey, E. (1937). Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation. Brain: A journal of neurology, 60, 389-443.
- Penfield, W. & Rasmussen, T. (1950). The cerebral cortex of man. A clinical study of localization of function. New York City, NY: Macmillan.
- Perrett, D. I., Harries, M. H., Bevan, R., Thomas, S., Benson, P. J., Mistlin, A. J., Chitty, A. J., Hietanen, J. K. & Ortega, J. E. (1989). Frameworks of analysis for the neural representation of animate objects and actions. Journal of experimental biology, 146, 87-113.
- Perrett, D. I., Smith, P. A., Mistlin, A. J., Chitty, A. J., Head, A. S., Potter, D. D., Broennimann, R., Milner, A. D. & Jeeves, M. A. (1985). Visual analysis of body movements by neurones in the temporal cortex of the macaque monkey: A preliminary report. Behavioural brain research, 16 (2-3), 153-170.
- Peuskens, H., Vanrie, J., Verfaillie, K. & Orban, G. A. (2005). Specificity of regions processing biological motion. European journal of neuroscience, 21 (10), 2864-2875.
- Picard, N. & Strick, P. L. (2001). Imaging the premotor areas. Current opinion in neurobiology, 11 (6), 663-672.
- Pinheiro, M. (1977). Tests of central auditory function in children with learning disabilities. In R. W. Keith (Eds.), Central auditory dysfunction (pp. 223-256). New York City, NY: Grune & Stratton.
- Platz, T. (2005). Apraxie – Neurowissenschaft und Klinik. Eine Literatursynthese [Apraxia – neuroscience and clinical aspects. A literature synthesis]. Nervenarzt, 76 (10), 1209-1210, 1213-1214, 1216-1218, 1220-1221.
- Playford, E. D., Jenkins, I. H., Passingham, R. E., Nutt, J., Frackowiak, R. S. & Brooks, D. J. (1992). Impaired mesial frontal and putamen activation in Parkinson's disease: A positron emission tomography study. Annals of neurology, 32 (2), 151-161.

- Poeck, K. & Lehmkuhl, G. (1980a). Ideatory apraxia in a left-handed patient with right-sided brain lesion. Cortex. Journal devoted to the study of the nervous system and behavior, 16 (2), 273-284.
- Poeck, K. & Lehmkuhl, G. (1980b). Das Syndrom der ideatorischen Apraxie und seine Lokalisation [The syndrome of ideational apraxia and its localisation]. Nervenarzt, 51 (4), 217-225.
- Polanczyk, G. & Rohde, L. A. (2007). Epidemiology of attention-deficit/hyperactivity disorder across the lifespan. Current opinion in psychiatry, 20 (4), 386-392.
- Porro, C. A., Francescato, M. P., Cettolo, V., Diamond, M. E., Baraldi, P., Zuiani, C., Bazzocchi, M. & di Prampero, P. E. (1996). Primary motor and sensory cortex activation during motor performance and motor imagery: A functional magnetic resonance imaging study. Journal of neuroscience: Official journal of the Society for Neuroscience, 16 (23), 7688-7698.
- Preibisch, C., Neumann, K., Raab, P., Euler, H. A., von Gudenberg, A. W., Lanfermann, H. & Giraud, A. L. (2003). Evidence for compensation for stuttering by the right frontal operculum. NeuroImage, 20 (2), 1356-1364.
- Press, W. H., Teukolsky, S. A., Vetterling, W. T. & Flannery, B. P. (1992). Numerical recipes in C: The art of scientific computing (2nd ed.). Cambridge: Cambridge University Press.
- Preuss, T. M. & Goldman-Rakic, P. S. (1989). Connections of the ventral granular frontal cortex of macaques with perisylvian premotor and somatosensory areas: Anatomical evidence for somatic representation in primate frontal association cortex. Journal of comparative neurology, 282 (2), 293-316.
- Preuss, T. M., Stepniewska, I. & Kaas, J. H. (1996). Movement representation in the dorsal and ventral premotor areas of owl monkeys: A microstimulation study. Journal of comparative neurology, 371 (4), 649-676.
- Price, C. J. & Friston, K. J. (2002). Degeneracy and cognitive anatomy. Trends in cognitive sciences, 6 (10), 416-421.
- Puce, A. & Perrett, D. I. (2003). Electrophysiology and brain imaging of biological motion. Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological sciences, 358 (1431), 435-445.

- Rascol, O., Sabatini, U., Chollet, F., Celsis, P., Montastruc, J. L., Marc-Vergnes, J. P. & Rascol, A. (1992). Supplementary and primary sensory motor area activity in Parkinson's disease. Regional cerebral blood flow changes during finger movements and effects of apomorphine. Archives of neurology, 49 (2), 144-148.
- Rascol, O., Sabatini, U., Fabre, N., Brefel, C., Loubinoux, I., Celsis, P., Senard, J. M., Montastruc, J. L. & Chollet, F. (1997). The ipsilateral cerebellar hemisphere is overactive during hand movements in akinetic parkinsonian patients. Brain: A journal of neurology, 120 (1), 103-110.
- Riley, G. D. (1994). Stuttering Severity Instrument for children and adults – third edition (SSI-3). Austin, TX: PRO-ED.
- Rizzolatti, G., Camarda, R., Fogassi, L., Gentilucci, M., Luppino, G. & Matelli, M. (1988). Functional organization of inferior area 6 in the macaque monkey. II. Area F5 and the control of distal movements. Experimental brain research. Experimentelle Hirnforschung. Experimentation cerebrale, 71 (3), 491-507.
- Rizzolatti, G., Fogassi, L. & Gallese, V. (2001). Neurophysiological mechanisms underlying the understanding and imitation of action. Nature reviews. Neuroscience, 2 (9), 661-670.
- Rizzolatti, G., Fogassi, L. & Gallese, V. (2002). Motor and cognitive functions of the ventral premotor cortex. Current opinion in neurobiology, 12 (2), 149-154.
- Rizzolatti, G., Luppino, G. & Matelli, M. (1998). The organization of the cortical motor system: New concepts. Electroencephalography and clinical neurophysiology, 106 (4), 283-296.
- Rizzolatti, G., Riggio, L., Dascola, I. & Umiltá, C. (1987). Reorienting attention across the horizontal and vertical meridians: Evidence in favor of a premotor theory of attention. Neuropsychologia, 25 (1A), 31-40.
- Rorden, C. & Brett, M. (2000). Stereotaxic display of brain lesions. Behavioural neurology, 12 (4), 191-200.
- Rorden, C. & Karnath, H. O. (2004). Using human brain lesions to infer function: A relic from a past era in the fMRI age? Nature reviews. Neuroscience, 5 (10), 813-819.

- Roth, M., Decety, J., Raybaudi, M., Massarelli, R., Delon-Martin, C., Segebarth, C., Morand, S., Gemignani, A., Décorps, M. & Jeannerod, M. (1996). Possible involvement of primary motor cortex in mentally simulated movement: A functional magnetic resonance imaging study. Neuroreport, *7* (7), 1280-1284.
- Rushworth, M. F., Nixon, P. D., Renowden, S., Wade, D. T. & Passingham, R. E. (1997). The left parietal cortex and motor attention. Neuropsychologia, *35* (9), 1261-1273.
- Sabbah, P., Simond, G., Levrier, O., Habib, M., Trabaud, V., Murayama, N., Mazoyer, B. M., Briant, J. F., Raybaud, C. & Salamon, G. (1995). Functional magnetic resonance imaging at 1.5 T during sensorimotor and cognitive tasks. European neurology, *35* (3), 131-136.
- Saint-Cyr, J. A., Taylor, A. E. & Nicholson, K. (1995). Behavior and the basal ganglia. Advances in neurology, *65*, 1-28.
- Sakai, K., Ramnani, N. & Passingham, R. E. (2002). Learning of sequences of finger movements and timing: Frontal lobe and action-oriented representation. Journal of neurophysiology, *88* (4), 2035-2046.
- Sakreida, K., Schubotz, R. I., Wolfensteller, U. & von Cramon, D. Y. (2005). Motion class dependency in observers' motor areas revealed by functional magnetic resonance imaging. Journal of neuroscience: Official journal of the Society for Neuroscience, *25* (6), 1335-1342.
- Salmelin, R., Schnitzler, A., Schmitz, F. & Freund, H. J. (2000). Single word reading in developmental stutterers and fluent speakers. Brain: A journal of neurology, *123* (6), 1184-1202.
- Samuel, M., Ceballos-Baumann, A. O., Blin, J., Uema, T., Boecker, H., Passingham, R. E. & Brooks, D. J. (1997). Evidence for lateral premotor and parietal overactivity in Parkinson's disease during sequential and bimanual movements. A PET study. Brain: A journal of neurology, *120* (6), 963-976.
- Sandrieser, P. & Schneider, P. (2004). Stottern im Kindesalter (2. Auflage). Stuttgart: G. Thieme.
- Saygin, A. P. (2007). Superior temporal and premotor brain areas necessary for biological motion perception. Brain: A journal of neurology, *130* (9), 2452-2461.

- Saygin, A. P., Wilson, S. M., Hagler, D. J., Jr, Bates, E. & Sereno, M. I. (2004). Point-light biological motion perception activates human premotor cortex. Journal of neuroscience: Official journal of the Society for Neuroscience, 24 (27), 6181-6188.
- Schieber, M. H. (2001). Constraints on somatotopic organization in the primary motor cortex. Journal of neurophysiology, 86 (5), 2125-2143.
- Schimmelmann, B. G., Friedel, S., Christiansen, H., Dempfle, A., Hinney, A. & Hebebrand, J. (2006). Genetische Befunde bei der Aufmerksamkeitsdefizit- und Hyperaktivitätsstörung (ADHS) [Genetic findings in Attention-Deficit and Hyperactivity Disorder (ADHD)]. Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie, 34 (6), 425-433.
- Schubotz, R. I. (1999). Instruction differentiates the processing of temporal and spatial sequential patterns: Evidence from slow wave activity in humans. Neuroscience letters, 265 (1), 1-4.
- Schubotz, R. I. (2004). Human premotor cortex: Beyond motor performance [Habilitationsschrift]. MPI Series in Human Cognitive and Brain Sciences, 50. Leipzig: Max Planck Institute for Human Cognitive and Brain Sciences.
- Schubotz R. I. (2007). Prediction of external events with our motor system: Towards a new framework. Trends in cognitive sciences, 11 (5), 211-218.
- Schubotz, R. I., Sakreida, K., Tittgemeyer, M. & von Cramon, D. Y. (2004). Motor areas beyond motor performance: Deficits in serial prediction following ventrolateral premotor lesions. Neuropsychology, 18 (4), 638-645.
- Schubotz, R. I. & von Cramon, D. Y. (2001). Functional organization of the lateral premotor cortex: FMRI reveals different regions activated by anticipation of object properties, location and speed. Brain research. Cognitive brain research, 11 (1), 97-112.
- Schubotz, R. I. & von Cramon, D. Y. (2002). Predicting perceptual events activates corresponding motor schemes in lateral premotor cortex: An fMRI study. NeuroImage, 15 (4), 787-796.
- Schubotz, R. I. & von Cramon, D. Y. (2003). Functional-anatomical concepts of human premotor cortex: Evidence from fMRI and PET studies. NeuroImage, 20 (Suppl. 1), S120-S131.

- Schubotz, R. I. & von Cramon, D. Y. (2004). Sequences of abstract nonbiological stimuli share ventral premotor cortex with action observation and imagery. Journal of neuroscience: Official journal of the Society for Neuroscience, *24* (24), 5467-5474.
- Schubotz, R. I., von Cramon, D. Y. & Friederici AD (2000). Learning rhythmic saccades: A fMRI-study on timing [Abstract, Poster presented at the Annual Meeting of the Cognitive Neuroscience Society]. Journal of cognitive neuroscience Supplement, p. 128.
- Schubotz, R. I., von Cramon, D. Y. & Lohmann, G. (2003). Auditory what, where, and when: A sensory somatotopy in lateral premotor cortex. NeuroImage, *20* (1), 173-185.
- Seidman, L. J., Valera, E. M. & Bush, G. (2004). Brain function and structure in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. Psychiatric clinics of North America, *27* (2), 323-347.
- Servos, P., Osu, R., Santi, A. & Kawato, M. (2002). The neural substrates of biological motion perception: An fMRI study. Cerebral cortex (New York, N. Y.: 1991), *12* (7), 772-782.
- Sharma, N., Pomeroy, V. M. & Baron, J. C. (2006). Motor imagery: A backdoor to the motor system after stroke? Stroke: A journal of cerebral circulation, *37* (7), 1941-1952.
- Sheth, S. A., Nemoto, M., Guiou, M., Walker, M., Pouratian, N. & Toga, A. W. (2004). Linear and nonlinear relationships between neuronal activity, oxygen metabolism, and hemodynamic responses. Neuron, *42* (2), 347-355.
- Shimodozono, M., Matsumoto, S., Miyata, R., Etoh, S., Tsujio, S. & Kawahira, K. (2006). Perceptual, premotor and motor factors in the performance of a delayed-reaching task by subjects with unilateral spatial neglect. Neuropsychologia, *44* (10), 1752-1764.
- Siebner, H. R., Limmer, C., Peinemann, A., Bartenstein, P., Drzezga, A. & Conrad, B. (2001). Brain correlates of fast and slow handwriting in humans: A PET-performance correlation analysis. European journal of neuroscience, *14* (4), 726-736.
- Sikström, S. & Söderlund, G. (2007). Stimulus-dependent dopamine release in attention-deficit/hyperactivity disorder. Psychological review, *114* (4), 1047-1075.

- Simon, S. R., Meunier, M., Piettre, L., Berardi, A. M., Segebarth, C. M. & Bous-saoud, D. (2002). Spatial attention and memory versus motor preparation: Premotor cortex involvement as revealed by fMRI. Journal of neurophysiology, 88 (4), 2047-2057.
- Smith, E. E. & Jonides, J. (1998). Neuroimaging analyses of human working memory. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 95 (20), 12061-12068.
- Söderlund, G., Sikström, S. & Smart, A. (2007). Listen to the noise: Noise is beneficial for cognitive performance in ADHD. Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines, 48 (8), 840-847.
- Sommer, M., Koch, M. A., Paulus, W., Weiller, C. & Büchel, C. (2002). Disconnection of speech-relevant brain areas in persistent developmental stuttering. Lancet, 360 (9330), 380-383.
- Souques, A. A. (1921a). Kinésie paradoxale [Paradoxical movement]. Revue neurologique, 37, 559-560.
- Souques, A. A. (1921b). Rapport sur les syndromes parkinsoniens les syndromes parkinsoniens [Report about the parkinson syndrome]. Revue neurologique, 28, 534-573.
- Strick, P. L. (1985). How do the basal ganglia and cerebellum gain access to the cortical motor areas? Behavioural brain research, 18 (2), 107-123.
- Sussman, H. M. & MacNeilage, P. F. (1975). Hemispheric specialization for speech production and perception in stutterers. Neuropsychologia, 13 (1), 19-26.
- Talairach, J. & Tournoux, P. (1988). Co-planar stereotaxic atlas of the human brain. New York City, NY: G. Thieme.
- Timmann, D. & Daum, I. (2007). Cerebellar contributions to cognitive functions: A progress report after two decades of research. Cerebellum (London, England), 6 (3), 159-162.
- Todd, R. D. (1992). Neural development is regulated by classical neurotransmitters: Dopamine D2 receptor stimulation enhances neurite outgrowth. Biological psychiatry, 31 (8), 794-807.
- Toni, I., Ramnani, N., Josephs, O., Ashburner, J. & Passingham, R. E. (2001). Learning arbitrary visuomotor associations: Temporal dynamic of brain activity. NeuroImage, 14 (5), 1048-1057.

- Umiltà, M. A., Kohler, E., Gallese, V., Fogassi, L., Fadiga, L., Keysers, C. & Rizzolatti, G. (2001). I know what you are doing: A neurophysiological study. Neuron, *31* (1), 155-165.
- Uylings, H. B., Rajkowska, G., Sanz-Arigita, E., Amunts, K. & Zilles, K. (2005). Consequences of large interindividual variability for human brain atlases: Converging macroscopical imaging and microscopical neuroanatomy. Anatomy and embryology, *210* (5-6), 423-431.
- Vaina, L. M. & Gross, C. G. (2004). Perceptual deficits in patients with impaired recognition of biological motion after temporal lobe lesions. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, *101* (48), 16947-16951.
- Vaina, L. M., Lemay, M., Bienfang, D. C., Choi, A. Y. & Nakayama, K. (1990). Intact "biological motion" and "structure from motion" perception in a patient with impaired motion mechanisms: A case study. Visual neuroscience, *5* (4), 353-369.
- Vaina, L. M., Solomon, J., Chowdhury, S., Sinha, P. & Belliveau, J. W. (2001). Functional neuroanatomy of biological motion perception in humans. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, *98* (20), 11656-11661.
- Visser, J. E. & Bloem, B. R. (2005). Role of the basal ganglia in balance control. Neural plasticity, *12* (2-3), 161-174.
- Viswanath, N., Lee, H. S. & Chakraborty, R. (2004). Evidence for a major gene influence on persistent developmental stuttering. Human biology. International record of research, *76* (3), 401-412.
- Ward, N. S. (2004). Functional reorganization of the cerebral motor system after stroke. Current opinion in neurology, *17* (6), 725-730.
- Ward, N. S. (2005). Mechanisms underlying recovery of motor function after stroke. Postgraduate medical journal, *81* (958), 510-514.
- Ward, M. F., Wender, P. H. & Reimherr, F. W. (1993). The Wender Utah Rating Scale: An aid in the retrospective diagnosis of childhood attention deficit hyperactivity disorder. American journal of psychiatry, *150* (6), 885-890.
- Webster, W. G. (1985). Neuropsychological models of stuttering – I. Representation of sequential response mechanisms. Neuropsychologia, *23* (2), 263-267.



- Webster, W. G. (1986a). Neuropsychological models of stuttering – II. Inter-hemispheric interference. Neuropsychologia, *24* (5), 737-741.
- Webster, W. G. (1986b). Response sequence organization and reproduction by stutterers. Neuropsychologia, *24* (6), 813-821.
- Webster, W. G. (1987). Rapid letter transcription performance by stutterers. Neuropsychologia, *25* (5), 845-847.
- Webster, W. G. (1988). Neural mechanisms underlying stuttering: Evidence from bimanual handwriting performance. Brain and language, *33* (2), 226-244.
- Webster, W. G. (1989). Sequence initiation performance by stutterers under conditions of response competition. Brain and language, *36* (2), 286-300.
- Webster, W. G. (1990a). Evidence in bimanual finger-tapping of an attentional component to stuttering. Behavioural brain research, *37* (2), 93-100.
- Webster, W. G. (1990b). Motor performance of stutterers: A search for mechanisms. Journal of motor behavior, *22* (4), 553-571.
- Weeks, R. A., Honda, M., Catalan, M. J. & Hallett, M. (2001). Comparison of auditory, somatosensory, and visually instructed and internally generated finger movements: A PET study. NeuroImage, *14* (1, 1), 219-230.
- Weiller, C., Isensee, C., Rijntjes, M., Huber, W., Müller, S., Bier, D., Dutschka, K., Woods, R. P., Noth, J. & Diener, H. C. (1995). Recovery from Wernicke's aphasia: A positron emission tomographic study. Annals of neurology, *37* (6), 723-732.
- Weiss, P. H., Rahbari, N. N., Hesse, M. D. & Fink, G. R. (2008). Deficient sequencing of pantomimes in apraxia. Neurology, *70* (11), 834-840.
- Weiss, T., Hansen, E., Beyer, L., Conradi, M. L., Merten, F., Nichelmann, C., Rost, R. & Zippel, C. (1994). Activation processes during mental practice in stroke patients. International journal of psychophysiology: Official journal of the International Organization of Psychophysiology, *17* (1), 91-100.
- Weltgesundheitsorganisation. (2005). Internationale Klassifikation psychischer Störungen (ICD-10), Kapitel V (F): Klinisch-diagnostische Leitlinien. Dilling, H. et al. (Hrsg.), (5. durchgesehene und ergänzte Auflage). Bern: H. Huber.
- Wender, P. H. (1995). Attention-deficit hyperactivity disorder in adults. Oxford (UK): Oxford University Press.

- Wessel, K., Zeffiro, T., Toro, C. & Hallett, M. (1997). Self-paced versus metronome-paced finger movements. A positron emission tomography study. Journal of neuroimaging: Official journal of the American Society of Neuroimaging, 7 (3), 145-151.
- Wheaton, K. J., Thompson, J. C., Syngienotis, A., Abbott, D. F. & Puce, A. (2004). Viewing the motion of human body parts activates different regions of premotor, temporal, and parietal cortex. NeuroImage, 22 (1), 277-288.
- Wiesendanger, M. (1981). Organisation of secondary motor areas of cerebral cortex. In V. B. Brooks (Ed.), Handbook of physiology, Section 1: The nervous system, Volume II: Motor control (pp. 1121-1147). Bethesda, MD: American Physiological Society.
- Wiesendanger, M., Séguin, J. J. & Künzle, H. (1973). The supplementary motor area – A control system for posture? In R. B. Stein, K. G. Pearson, R. S. Smith & J. B. Redford (Eds.), Control of posture and locomotion (pp. 331-346). New York City, NY: Plenum Press.
- Wilens, T. E. & Dodson, W. (2004). A clinical perspective of attention-deficit/hyperactivity disorder into adulthood. Journal of clinical psychiatry, 65 (10), 1301-1313.
- Willcutt, E. G., Doyle, A. E., Nigg, J. T., Faraone, S. V. & Pennington, B. F. (2005). Validity of the executive function theory of attention-deficit/hyperactivity disorder: A meta-analytic review. Biological psychiatry, 57 (11), 1336-1346.
- Wilson, S. A. K. (1925). The Croonian lectures on some disorders of motility and muscle tone, with special reference to corpus striatum. Lancet, 2 (1-10), 53-62, 169-178, 215-219, 268-276.
- Winhuisen, L., Thiel, A., Schumacher, B., Kessler, J., Rudolf, J., Haupt, W. F. & Heiss, W. D. (2007). The right inferior frontal gyrus and poststroke aphasia: A follow-up investigation. Stroke: A journal of cerebral circulation, 38 (4), 1286-1292.
- Wise, S. P. (1985). The primate premotor cortex: Past, present, and preparatory. Annual review of neuroscience, 8, 1-19.
- Wise, S. P., Murray, E. A. & Gerfen, C. R. (1996). The frontal cortex-basal ganglia system in primates. Critical reviews in neurobiology, 10 (3-4), 317-356.

- Wolfensteller, U., Schubotz, R. I. & von Cramon, D. Y. (2007). Understanding non-biological dynamics with your own premotor system. NeuroImage, 36 (Suppl. 2), T33-T43.
- Wolff von Gudenberg, A. (2006). Die Kasseler Stottertherapie: Evaluation einer computergestützten Intensivtherapie [The Kassel Stuttering Therapy: Evaluation of a computer aided therapy]. Forum Logopädie, 3 (20), 6-11.
- Woolsey, C. N. (1958). Organization of somatic sensory and motor areas of the cerebral cortex. In H. F. Harlow & C. N. Woolsey (Eds.), Biological and biochemical bases of behavior (pp. 63-81). Madison, WI: The University of Wisconsin Press.
- Worsley, K. J. & Friston, K. J. (1995). Analysis of fMRI time-series revisited – again. NeuroImage, 2 (3), 173-181.
- Yoshino, K., Kawagishi, S., Takatsuki, Y. & Amano, N. (2000). Functional properties of the primary motor cortex and ventral premotor cortex in the monkey during a visually guided jaw-movement task with a delay period. Brain research, 852 (2), 414-423.
- Zametkin, A. J. & Liotta, W. (1998). The neurobiology of attention-deficit/hyperactivity disorder. Journal of clinical psychiatry, 59 (Suppl. 7), 17-23.
- Zametkin, A. J., Nordahl, T. E., Gross, M., King, A. C., Semple, W. E., Rumsey, J., Hamburger, S. & Cohen, R. M. (1990). Cerebral glucose metabolism in adults with hyperactivity of childhood onset. New England journal of medicine, 323 (20), 1361-1366.
- Zilles, K. (2001). Anatomie des Blutkreislaufs. In A. Hartmann & W. D. Heiss (Hrsg.), Der Schlaganfall: Pathogenese, Klinik, Diagnostik und Therapie akuter zerebrovaskulärer Erkrankungen (S. 1-21). Darmstadt: Steinkopff



# Abbildungsverzeichnis

1.1	<i>Einleitung (Anatomie und Struktur des prämotorischen Kortex). Lage des menschlichen prämotorischen Kortex in einer Lateralansicht und einer Medialansicht</i> .....	5
1.2	<i>Einleitung (Anatomie und Struktur des prämotorischen Kortex). (a) Benennung der F-Felder beim Makaken (Rhesusaffe) (b) Angenommene Homologien der F-Felder zu den Brodmann-Arealen 4, 6, 8 und 44 im menschlichen Gehirn</i> .....	9
1.3	<i>Einleitung (Das neurale Netzwerk des prämotorischen Kortex). (a) Lage der Basalganglien im menschlichen Gehirn (b) Schematische Darstellung der anatomischen Strukturen der Basalganglien in einem Koronarschnitt des Gehirns</i> .....	14
3.1	<i>Methoden (Funktionelle Magnetresonanztomographie). (a) Lage der dreidimensionalen Koordinatenachsen in der Liegeposition im Magnetresonanztomographen (b) Entsprechung bei zweidimensionaler Betrachtung des Gehirns in der sagitalen, koronaren und axialen Schnittebene</i> .....	24
3.2	<i>Methoden (Patientenstudien). Läsionsüberlagerungen der prämotorischen, parietalen und präfrontalen Patienten und Ergebnisse der Verhaltensdaten (Beobachtungsfehler je Aufgabe) in den Patientengruppen und den Gruppen neurologisch gesunder Kontrollprobanden</i> .....	33
3.3	<i>Methoden (Patientenstudien). Hierarchische Ordnung der Konzepte der funktionellen Trennung, Integration und Degenerativität</i> .....	34
4.1	<i>Die prämotorische Somatotopie bei Gesunden: eine fMRT-Untersuchung. (a) Somatotopie Ordnung der einzelnen Körperteile im primär-motorischen Kortex (b) Homunkulus-Männchen</i> .....	40

- 
- 4.2 *Die prämotorische Somatotopie bei Gesunden: eine fMRT-Untersuchung.* Somatotopie Ordnung der Aktivierungen im lateralen prämotorischen Kortex, gewonnen aus einer metaanalytischen Auswertung von Bildgebungsstudien am Menschen ..... 41
- 4.3 *Die prämotorische Somatotopie bei Gesunden: eine fMRT-Untersuchung.* Beispielhafter Ablauf eines Durchgangs für die Bewegungsbeobachtungsaufgabe ..... 45
- 4.4 *Die prämotorische Somatotopie bei Gesunden: eine fMRT-Untersuchung.* Verhaltensdaten (Beobachtungsfehler und Reaktionszeiten) im fMRT-Experiment für die distale, proximale und axiale Bewegungsklasse ..... 48
- 4.5 *Die prämotorische Somatotopie bei Gesunden: eine fMRT-Untersuchung.* BOLD-Effekte der Bewegungsbeobachtungsaufgabe (statistische Z-Maps der signifikant aktivierten anatomischen Areale der direkten Vergleiche distal versus proximal, proximal versus distal, and axial versus distal und proximal) und statistische Auswertung der Effektstärken der prämotorischen Aktivierungen ..... 50
- 4.6 *Die prämotorische Somatotopie bei Gesunden: eine fMRT-Untersuchung.* (a) Körperteile beziehungsweise die Gelenke der distalen, proximalen und axialen Bewegungsklasse am menschlichen Modell (b) Darstellung der grob gegliederten Repräsentationszentren der Bewegungsklassen am schematischen Gehirn ..... 55
- 5.1 *Patienten mit einer Läsion des ventrolateralen prämotorischen Kortex.* Repräsentative axiale und sagitale Schnitte der T<sub>1</sub>-gewichteten anatomischen MRT-Bilder für jeden ventrolateral-prämotorischen Patienten ..... 68
- 5.2 *Patienten mit einer Läsion des ventrolateralen prämotorischen Kortex.* Beispielhafter Durchgang für jede Bedingung des abstrakten Sequenzexperiments (Verhaltensexperiment 2) ..... 70
- 5.3 *Patienten mit einer Läsion des ventrolateralen prämotorischen Kortex.* Verhaltensdaten (Beobachtungsfehler und Reaktionszeiten) der Patientengruppe und der Kontrollgruppe im bewegungsrelatierten Experiment (Verhaltensexperiment 1) ..... 72
- 5.4 *Patienten mit einer Läsion des ventrolateralen prämotorischen Kortex.* Verhaltensdaten (Beobachtungsfehler und Reaktionszeiten) der Patienten-

---

	gruppe und der Kontrollgruppe im abstrakten Sequenzexperiment (Verhaltensexperiment 2) .....	74
6.1	<i>Patienten mit der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung.</i> Beispielhafter Durchgang einer seriellen Prädiktionsaufgabe in der visuellen und auditiven Präsentationsform ohne Störreize des abstrakten Sequenzexperiments (Verhaltensexperiment 4) .....	92
6.2	<i>Patienten mit der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung.</i> Experimentaldesign des abstrakten Sequenzexperiments (Verhaltensexperiment 4) .....	93
6.3	<i>Patienten mit der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung.</i> Verhaltensdaten (Beobachtungsfehler und Reaktionszeiten) der Patientengruppe und der Kontrollgruppe im bewegungsrelatierten Experiment (Verhaltensexperiment 3) .....	95
6.4	<i>Patienten mit der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung.</i> Verhaltensdaten (Beobachtungsfehler und Reaktionszeiten) der Patientengruppe und der Kontrollgruppe im abstrakten Sequenzexperiment (Verhaltensexperiment 4), Bedingungen mit und ohne Störreizmanipulation .....	96
6.5	<i>Patienten mit der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung.</i> Verhaltensdaten (Beobachtungsfehler und Reaktionszeiten) der Patientengruppe und der Kontrollgruppe im abstrakten Sequenzexperiment (Verhaltensexperiment 4), Bedingungen mit Störreizen der gleichen und der anderen Modalität wie die zu beachtende Sequenz .....	97
6.6	<i>Patienten mit der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung.</i> Verhaltensdaten (Beobachtungsfehler und Reaktionszeiten) der Patientengruppe und der Kontrollgruppe im abstrakten Sequenzexperiment (Verhaltensexperiment 4), Bedingungen mit geordneten und zufälligen Störreizen .....	97
7.1	<i>Stotternde männliche Versuchsteilnehmer.</i> Verhaltensdaten (Beobachtungsfehler und Reaktionszeiten) der stotternden Probanden und der nichtstotternden Kontrollprobanden in der auditiven Rhythmusaufgabe (Verhaltensexperiment 5) .....	120





## Tabellenverzeichnis

1.1	<i>Einleitung (Anatomie und Struktur des prämotorischen Kortex). Koordinatenraum des lateralen und medialen prämotorischen Kortex, nach dem entsprechend der voneinander abhängigen x-y-z-Raumebenen ein Aktivierungsmaximum mit hoher Wahrscheinlichkeit dem prämotorischen Kortex zuzuordnen ist .....</i>	7
4.1	<i>Die prämotorische Somatotopie bei Gesunden: eine fMRT-Untersuchung. Im Experiment präsentierte Bewegungen der acht Körperteile, die der distalen, proximalen und axialen Bewegungsklasse zugeordnet waren .....</i>	44
4.2	<i>Die prämotorische Somatotopie bei Gesunden: eine fMRT-Untersuchung. Lokale Aktivierungsmaxima der Z-Maps und deren anatomische Beschreibung der direkten Vergleiche distal versus proximal, proximal versus distal, and axial versus distal und proximal .....</i>	51
5.1	<i>Patienten mit einer Läsion des ventrolateralen prämotorischen Kortex. Demographische und klinische Daten der Patienten sowie deren Läsionsbeschreibung .....</i>	67
7.1	<i>Stotternde männliche Versuchsteilnehmer. Zusammenfassung der Häufigkeitsanalyse des auditiven Rhythmusexperiments unter Verwendung der Verhaltensdaten der Kontrollgruppe .....</i>	119



### **Selbständigkeitserklärung**

Hiermit erkläre ich, dass die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt wurde und dass die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken in der Arbeit als solche kenntlich gemacht worden sind.

Katrin Sakreida

Leipzig, 20. April 2009



# Curriculum Vitae/ Wissenschaftlicher Werdegang

Name                      Katrin Sakreida  
Geburtsdatum            13.07.1978  
Geburtsort                Greifswald

09/1985 – 07/1988   Pablo-Neruda-Oberschule in Greifswald  
09/1988 – 07/1991   M.-I.-Iwanow-Oberschule in Greifswald  
09/1991 – 06/1997   Johann-Gottfried-Herder-Gymnasium in Greifswald  
06/1997                Allgemeine Hochschulreife  
10/1997 – 10/2002   Studium der Psychologie an der Universität Leipzig  
10/1999                Vordiplom  
11/2002                Diplom-Abschluss (Dipl-Psych.), Universität Leipzig  
01/2003 – 03/2006   Doktorandin am Max-Planck-Institut für Kognitions- und  
                          Neurowissenschaften in Leipzig  
                          Arbeitsbereich Kognitive Neurologie (Prof. Dr. D. Yves von  
                          Cramon), Arbeitsgruppe PD Dr. Ricarda I. Schubotz (Funk-  
                          tionelle Neuroanatomie des prämotorischen Kortex)  
04/2006 – 03/2008   Neuropsychologin in der Rehabilitationsklinik BAVARIA,  
                          Kreischa/Dresden, anschließend Elternzeit



# Verzeichnis der eigenen Publikationen

## VERÖFFENTLICHTE FACHARTIKEL (PEER-REVIEWED)

Schubotz, R. I., Sakreida, K., Tittgemeyer, M. & von Cramon, D. Y. (2004). Motor areas beyond motor performance: Deficits in sensory prediction following ventrolateral premotor lesions. Neuropsychology, 18 (4), 638-645.

Sakreida, K., Schubotz, R. I., Wolfensteller, U. & von Cramon, D. Y. (2005). Motion class dependency in observers' motor areas revealed by functional MRI. Journal of neuroscience: Official journal of the Society for Neuroscience, 25 (6), 1335-1342.

## VERÖFFENTLICHTE ABSTRACTS IN EINEM TAGUNGSBAND

Sakreida, K., Schubotz, R. I. & von Cramon, D. Y. (2002). Sequenzverarbeitung bei neurologischen Patienten [Posterbeitrag]. 44. Tagung experimentell arbeitender Psychologen (TeaP), Chemnitz, Deutschland, März 2002.

Veröffentlichung: M. Baumann, A. Keinath & J. F. Krems (Hrsg.), Experimentelle Psychologie. Abstracts der 44. Tagung experimentell arbeitender Psychologen (S. 193). Regensburg: Roderer Verlag.

Sakreida, K., Schubotz, R. I. & von Cramon, D. Y. (2003). Deficits in processing sequential sensory information: Patients with premotor and parietal lesions [Posterbeitrag]. Tutorials in Behavioural and Brain Sciences (TuBBS): "The Visible Mind: Recording Cognitive Functions", Grimma, Deutschland, Juli 2003.

Veröffentlichung: TuBBS 2003 – Tutorials in Behavioural and Brain Sciences (S. 50).

Sakreida, K., Schubotz, R. I., Tittgemeyer M. & von Cramon, D. Y. (2003). Deficits in processing sequential sensory information: Patients with premotor and parietal lesions [Posterbeitrag]. 2<sup>nd</sup> Leipzig Research Festival for Life Sciences, Leipzig, Deutschland, Oktober 2003.

Veröffentlichung: J. Thiery, A. G. Beck-Sickinger, G. Münch & F. Emmrich (Hrsg.), 2<sup>nd</sup> Leipzig Research Festival for Life Sciences (S. 32). Leipzig: University of Leipzig.

Sakreida, K., Schubotz, R. I. & von Cramon, D. Y. (2004). Observation of aimless motion: Functional MRI dissociates premotor resonance to distal and proximal body parts [Posterbeitrag] (Titel des Posters: Observation of intransitive motion: functional MRI dissociates premotor resonance to distal and proximal body parts). 46. Tagung experimentell arbeitender Psychologen (TeaP), Giessen, Deutschland, April 2004.

Veröffentlichung: D. Kerzel, V. Franz & K. Gegenfurtner (Hrsg.), Experimentelle Psychologie, Beiträge zur 46. Tagung experimentell arbeitender Psychologen (S. 216). Lengerich: Pabst.

Sakreida, K., Schubotz, R. I., Kotz, S. A. & von Cramon, D. Y. (2005). The role of premotor cortex and basal ganglia in temporal chunking of sequential abstract information: A patient study [Posterbeitrag]. 47. Tagung experimentell arbeitender Psychologen (TeaP), Regensburg, Deutschland, April 2005.

Veröffentlichung: K. W. Lange, K.-H. Bäuml, M. W. Greenlee, M. Hammerl & A. Zimmer (Hrsg.), Experimentelle Psychologie, Beiträge zur 47. Tagung experimentell arbeitender Psychologen (S. 169). Lengerich: Pabst.

Sakreida, K., Schubotz, R. I., Wolfensteller, U. & von Cramon, D. Y. (2005). I see you moving - Motion class dependency in observers' non-primary motor areas revealed by functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI) [Posterbeitrag]. 12<sup>th</sup> Annual Meeting of the Cognitive Neuroscience Society (CNS), New York City, NY, USA, April 2005.

Veröffentlichung: Journal of Cognitive Neuroscience, Supplement (p. 19).

Sakreida, K., Schubotz, R. I. & von Cramon, D. Y. (2005). The role of premotor cortex in attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) [Posterbeitrag]. 20. Jahrestagung der Gesellschaft für Neuropsychologie (GNP), Bremen, Deutschland, Oktober 2005.

Veröffentlichung: Zeitschrift für Neuropsychologie Journal of Neuropsychology 16 (Supplementum) (S. 39).

#### **WEITERE VERÖFFENTLICHTE ABSTRACTS IN EINEM TAGUNGSBAND (ALS ZWEITAUTORIN)**

Schubotz, R. I., Sakreida, K. & von Cramon, D. Y. (2002). Deficits in sequential processing: Premotor, parietal and frontal patients (Defizite sequentieller Verarbeitung: Patienten mit prämotorischen, parietalen und frontalen Läsionen) [Vortrag R. I. Schubotz]. 43. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Psychologie“ (DGPs), Berlin, Deutschland, September 2002.

Veröffentlichung: E. van der Meer, H. Hagendorf, R. Beyer, F. Krüger, A. Nuthmann & S. Schulz (Hrsg.), 43. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Psychologie (S. 186). Lengerich: Pabst.



Schubotz, R. I., Sakreida, K. & von Cramon, D. Y. (2002). Neural correlates of impairment in serial prediction: Evidence from fMRI and patients [Vortrag R. I. Schubotz]. 75. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie mit Fortbildungsakademie (DGN), Mannheim, Deutschland, September 2002.

Veröffentlichung: Aktuelle Neurologie, 29 (Suppl. 2) (S90).

Schubotz, R. I., Sakreida, K., Regenbrecht, F. & von Cramon, D. Y. (2005). Stutterers are better than non-stutterers in memory-driven sequence processing: Evidence for a basal ganglia bypass [Vortrag K. Sakreida]. 47. Tagung experimentell arbeitender Psychologen (TeaP), Regensburg, Deutschland, April 2005.

Veröffentlichung: K. W. Lange, K. H. Bäuml, M. W. Greenlee, M. Hammerl & A. Zimmer (Hrsg.), Experimentelle Psychologie, Beiträge zur 47. Tagung experimentell arbeitender Psychologen (S. 185). Lengerich: Pabst.

Kotz, S. A., Schubotz, R. I., Sakreida, K., Friederici, A. D. & von Cramon, D. Y. (2006). The P300/P600 revisited: ERP evidence from basal ganglia lesion patients [Posterbeitrag S. A. Kotz]. 13<sup>th</sup> Annual Meeting of the Cognitive Neuroscience Society (CNS), San Francisco, CA, USA, April 2006.

Veröffentlichung: Journal of Cognitive Neuroscience, Supplement.



---

## BIBLIOGRAPHISCHE DARSTELLUNG

Katrin Sakreida

Nicht-motorische Funktionen des prämotorischen Kortex:  
Patientenstudien und funktionelle Bildgebung

Fakultät für Biowissenschaften, Pharmazie und Psychologie  
Universität Leipzig

*Dissertation*

177 Seiten, 350 Literaturangaben, 23 Abbildungen, 5 Tabellen

---

Der prämotorische Kortex, der fast den gesamten präzentralen Gyrus einnimmt, wird klassischerweise mit der Vorbereitung und Organisation von Bewegung in Verbindung gebracht. Nunmehr kommt der Erforschung der nicht-motorischen kognitiven Funktionen des prämotorischen Kortex eine ebenso große Bedeutung zu. Zur Untersuchung der prämotorischen Funktion der perzeptuellen Verarbeitung von Reihenfolgen (Sequenzen) wird eine Reihe von Experimenten dargestellt, die zwei sich ergänzende Methoden anwenden: die funktionelle Bildgebung bei gesunden Erwachsenen und die Testung der Verhaltensleistung von Patienten. Auf dem letzteren methodischen Ansatz lagerte das stärkere Gewicht der Forschungsarbeit, da die perzeptuelle Sequenzierungsleistung bisher kaum an Patienten untersucht wurde. Ausgehend von den funktionell-bildgebenden Befunden einer fMRT-Studie bei Gesunden, die mittels eines bewegungsrelatiertes Experiments die somatotope Organisation des prämotorischen Kortex aufzeigte, wurden Fragestellungen für die Untersuchung der Verhaltensleistung von Patienten entwickelt. Im Zusammenhang mit der Anwendung eines abstrakten Sequenzexperiments verfolgten die Patientenstudien das Ziel, eine mögliche kompensierte prämotorische Funktion darzustellen, insofern die fehlerfreie Bearbeitung der Experimente zudem ein hohes Maß an Flexibilität erforderte. Es wurden einerseits Patienten mit einer direkten Schädigung des prämotorischen Kortex getestet, und im Vergleich andererseits zwei weitere Patientengruppen, Patienten mit der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) und stotternde männliche Versuchsteilnehmer, deren Störungsbilder als solche vordergründig nicht mit einer neurologischen Gehirnschädigung in Verbindung gebracht werden, in deren Zusammenhang aber Annahmen zu zerebralen Auffälligkeiten diskutiert werden.



---

Zusammenfassung der wissenschaftlichen Ergebnisse der Dissertation

**Nicht-motorische Funktionen des prämotorischen Kortex:  
Patientenstudien und funktionelle Bildgebung**

eingereicht an der Fakultät für Biowissenschaften, Pharmazie und Psychologie  
der Universität Leipzig

angefertigt am Max-Planck-Institut für Kognitions- und Neurowissenschaften  
Leipzig

von Diplom-Psychologin Katrin Sakreida

Leipzig, den 20. April 2009

---

**Einleitung**

Wenngleich der Erforschung der nicht-motorischen kognitiven Funktionen des prämotorischen Kortex nunmehr eine ebenso große Bedeutung zukommt, wird dieses Kortexareal vor allem mit der Vorbereitung und Organisation von Bewegung in Verbindung gebracht (Wise, 1985). Die prämotorische Funktion der perzeptuellen Verarbeitung von Reihenfolgen (Sequenzen) wurde mit einer Reihe von Experimenten untersucht, die zwei sich ergänzende Methoden anwenden: die funktionelle Bildgebung bei gesunden Erwachsenen und die Testung der Verhaltensleistung von Patienten. Auf dem letzteren methodischen Ansatz lagerte das stärkere Gewicht der Forschungsarbeit, da die perzeptuelle Sequenzierungsleistung bisher kaum an Patienten untersucht wurde und noch erhebliche Erkenntnislücken hinsichtlich fehlfunktionierender prämotorischer Verbindungen bestehen. Das Interesse der durchgeführten Untersuchungen galt einerseits der Testung von neurologischen Patienten, die eine geschädigte Gehirnstruktur (Läsion) direkt innerhalb des prämotorischen Kortex aufweisen, und die wiederum sehr häufig zu motorischen Sequenzierungsdefiziten –wenngleich von unterschiedlich schwerer Ausprägung– führt (Freund, 1985, 1990; Freund & Hummelsheim, 1984, 1985). Andererseits wurden im Vergleich mögliche prämotorische Fehlfunktionen bei den Störungsbildern der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) und dem Stottern untersucht, die als solche vordergründig nicht mit einer neurologischen Gehirnschädigung in Verbindung gebracht werden, in deren Zusammenhang aber Annahmen zu zerebralen Auffälligkeiten diskutiert werden. Indes die ADHS eher als eine kognitive Störung beschrieben wird, finden sich in der Diskussion hinsichtlich deren neuraler

Grundlagen neben den im Vordergrund stehenden Störungen der Verarbeitungsverbindungen des präfrontalen Kortex auch Normabweichungen innerhalb des prämotorischen Kortex sowie subkortikale Auffälligkeit (Castellanos et al., 1996; Filipek et al., 1997; Mostofsky, Cooper, Kates, Denckla und Kaufmann et al., 2002; Zametkin et al., 1990), wenngleich die Zusammenhänge noch nicht vollständig verstanden sind. Die neuropsychologischen Störungen der ADHS lassen sich zusammenfassend durch Defizite in kognitiven Kontrollprozessen charakterisieren, die Aufmerksamkeit und exekutive Funktionen vermitteln (Kaplan & Stevens, 2002). Die Aufmerksamkeitsdefizite treten vordergründig als eine beeinträchtigte Vigilanzleistung auf (Barkley, 1997; Faigel, Sznajderman, Tishby, Turel und Pinus, 1995), die für die Verarbeitung fortlaufend präsentierter geordneter Reize erforderlich ist. Das Stottern lässt sich zwar nicht nur als reines sprachmotorisches Problem charakterisieren, steht aber aufgrund dessen eng mit gestörten prämotorischen Funktionen in Zusammenhang und geht zudem nicht mit generellen kognitiven Defiziten einher. Untersuchungen der neuronalen Korrelate des Stotterns führten zu der Annahme, dass Fehlfunktionen innerhalb der internal gesteuerten Verarbeitungsverbindungen von den Basalganglien zum medialen prämotorischen Kortex (supplementär-motorische Area) eine Schlüsselrolle beim Stottern spielen (Alm, 2004).

### **Ziel der Untersuchungen**

Eine erste Studie verfolgte das Ziel, die neuroanatomischen Korrelate menschlicher Körperteilbewegung im gesamten prämotorischen Kortex mit einer perzeptuellen Bewegungsbeobachtungsaufgabe (bewegungsrelatiertes Experiment) bei neurologisch gesunden Versuchsteilnehmern unter Anwendung der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) zu untersuchen.

Ausgehend von den Daten dieser funktionell-bildgebenden Untersuchung konnte für die Verhaltensleistung der Patienten mit einer Läsion innerhalb des ventrolateralen prämotorischen Kortex im Vergleich zu den gesunden Kontrollprobanden im bewegungsrelatierten Experiment ein entsprechendes spezifisches Defizit angenommen werden (Verhaltensexperiment 1). Die Bewegungsbeobachtungsaufgabe wurde auch zur Untersuchung der Patienten mit der ADHS im Vergleich zu einer Kontrollgruppe hinsichtlich der Frage nach generellen Beeinträchtigungen verwendet (Verhaltensexperiment 3), wenngleich diese Aufgabe die perzeptuellen prämotorischen Funktionen stärker als die präfrontalen Funktionen beansprucht. Des Weiteren wurden sowohl die neurologischen Patienten (Verhal-

tensexperiment 2) als auch die ADHS-Patienten (Verhaltensexperiment 4) mit einem abstrakten Sequenzexperiment getestet, das im Unterschied zum bewegungsrelatierten Experiment nicht die Beobachtung alltagsnaher konkreter Reize erforderte, sondern die perzeptuelle Verarbeitung von abstrakten ungegenständlichen Reizen. Da die Aufgabe eine neuartige, im Alltag nicht trainierbare Anforderung darstellt, konnte in diesem Zusammenhang die übergreifende Fragestellung nach der Fähigkeit der beiden Patientengruppen zur kognitiven Flexibilität formuliert werden. Darüber hinaus testete das zur Untersuchung der ADHS-Patienten verwendete abstrakte Sequenzexperiment zusätzlich zur perzeptuellen Sequenzierungsleistung abstrakter Informationen die Fähigkeit, aufgabenirrelevante Reize derselben oder einer anderen Sinnesmodalität zu hemmen, eine als vom präfrontalen Kortex vermittelt betrachtete exekutive Funktion (Fuster, 1997), die bei Patienten mit der ADHS gestört ist (Barkley, 1997).

Die stotternden männlichen Versuchsteilnehmer wurden mit einem nicht-sprachlichen Rhythmusparadigma getestet (Verhaltensexperiment 5), das die perzeptuelle Verarbeitung von Tonsequenzen erforderte. Vor dem Hintergrund des beim Stottern angenommenen gestörten internal gesteuerten Verarbeitungskreislaufs von den Basalganglien zur supplementär-motorischen Area müsste ein Ausgleich dieses Defizits wie ein Bypass über den external gesteuerten Verarbeitungskreislauf vom Zerebellum zum lateralen prämotorischen Kortex wirken und dieses System auf lange Sicht trainieren würde. Wenn solch eine Kompensation erfolgreich ist, würden die stotternden Probanden eine bessere Verhaltensleistung zeigen als die nicht stotternden Kontrollprobanden, da die Aufgabe das externe (laterale) System in besonderem Maße belastet.

## **Experimentelles Paradigma**

Zur Untersuchung der nicht-motorischen prämotorischen Funktionen kamen, wie bereits umrissen, kognitive Sequenz-Paradigmen zur Anwendung, in denen die serielle Prädiktionsaufgabe (*serial prediction task*, siehe Schubotz, 1999) den Fragestellungen der Experimente angepasst wurde. Die serielle Prädiktionsaufgabe wurde als Gegenstück zur klassischen seriellen Reaktionsaufgabe (*serial reaction task*, Nissen & Bullemer, 1987) eingeführt, um die rein perzeptuelle Verarbeitung sequentieller Informationen ohne motorische Planung zu untersuchen. Entsprechend ist keine motorische Antwort unmittelbar auf den Reiz hin auszuführen, sondern ferner besteht die Aufgabe darin, den Verlauf eines präsentierten Reizmusters aufmerksam zu verfolgen und hinsichtlich einer bestimmten Eigen-

schaft vorherzusagen, wie in dem abstrakten Sequenzexperiment erfordert war. Bezogen auf die Bewegungsbeobachtungsaufgabe war keine motorische Ausführung der Bewegung, sondern die perzeptuelle Verarbeitung der bewegungsrelatierten Reize notwendig.

## **Experimentelle Befunde und Diskussion**

### **Die prämotorische Somatotopie bei Gesunden: eine fMRT-Untersuchung**

Mit der fMRT-Untersuchung konnten durch eine Aufgabe, die die aufmerksame Beobachtung von intransitiver (nicht-zielgerichteter) Bewegung erforderte, somatotop geordnete Repräsentationen innerhalb des gesamten menschlichen prämotorischen Kortex angeregt werden. Die Beobachtung von distaler, proximaler und axialer Körperteilbewegung erzeugte bewegungsklassen-abhängige, getrennte signifikante Aktivierungen in einer grob gegliederten Anordnung. Die dominanten Aktivierungszentren lagen innerhalb des ventrolateralen prämotorischen Kortex für die Beobachtung von distaler Bewegung, innerhalb des dorsolateralen prämotorischen Kortex für die Beobachtung von proximaler Bewegung und innerhalb des medialen prämotorischen Kortex (supplementär-motorische Area) für die Beobachtung von axialer Bewegung. Diese Ergebnisse legen eine beobachtbare aber begrenzte somatotop Ordnung in den frontalen motorischen Kortex nahe (Sakreida, Schubotz, Wolfensteller und von Cramon, 2005).

### **Patienten mit einer Läsion des ventrolateralen prämotorischen Kortex**

Im bewegungsrelatierten Experiment (Verhaltensexperiment 1) wurde die Annahme einer spezifischen Beeinträchtigung in der Verhaltensleistung der ventrolateral-prämotorischen Patienten im Vergleich zu den gesunden Kontrollprobanden entsprechend der funktionell-bildgebenden Daten (siehe Sakreida et al., 2005) für die Beobachtung von distaler Körperteilbewegung verglichen mit proximaler und axialer Körperteilbewegung nicht bestätigt. Die Patienten mit einer chronischen Läsion, die den ventrolateralen prämotorischen Kortex betrifft, zeigten keine beeinträchtigte Verhaltensleistung in der perzeptuellen Verarbeitung motorischer Informationen, wenngleich nicht auszuschließen ist, dass ein im akuten Stadium bestehendes Defizit zum Zeitpunkt der Untersuchung bereits kompensiert war. Im Unterschied dazu war die Verhaltensleistung der ventrolateral-prämotorischen Patienten verglichen mit den gesunden Kontrollprobanden im abstrakten Sequenzexperiment (Verhaltensexperiment 2) wie erwartet generell deutlich beeinträchtigt, was eine klare Übereinstimmung zu den Daten einer frü-



heren Patientenstudie zeigt (Schubotz, Sakreida, Tittgemeyer und von Cramon, 2004).

### **Patienten mit der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS)**

Auch die ADHS-Patienten zeigten im bewegungsrelatierten Experiment (Verhaltensexperiment 3) keine Beeinträchtigung in der Verhaltensleistung im Vergleich zu der Kontrollgruppe. Folglich stellt sich in der prämotorischen Funktion der perzeptuellen Verarbeitung motorischer Informationen (im Gegensatz zur perzeptuellen Verarbeitung neuartiger Informationen im abstrakten Sequenzexperiment) durch die alltäglichen Bedingungen eine offenbar hochtrainierte Funktion dar, wie bereits auf der Grundlage der Verhaltensdaten der Patienten mit einer direkten Schädigung des prämotorischen Kortex nahe gelegt werden konnte. Im Gegensatz dazu, und wie auch vor dem Hintergrund der Untersuchung der ventrolateral-prämotorischen Patienten angenommen wurde, war die Verhaltensleistung der ADHS-Patienten verglichen mit der Kontrollgruppe im abstrakten Sequenzexperiment (Verhaltensexperiment 4) bezüglich der Fehlerraten sowohl in den Bedingungen ohne Störreize als auch entgegen der Erwartung in den Bedingungen mit Störreizmanipulation deutlich beeinträchtigt. Die Ergebnisse legen nahe, dass die ADHS-Patienten in der Lage waren, die für die Aufgabe relevante und oftmals dem präfrontalen Kortex zugeschriebene exekutive Fähigkeit zur Hemmung von Störreizen aufzubieten. Die wie erwartet generell deutlich erhöhte Fehlerrate der Patienten mit der ADHS verglichen mit den Kontrollprobanden in der abstrakten Sequenzaufgabe steht in Einklang mit der Annahme einer prämotorischen Beeinträchtigung.

### **Stotternde männliche Versuchsteilnehmer**

Die stotternden Probanden zeigten in der sequentiellen Rhythmusaufgabe (Verhaltensexperiment 5) zwar keine generell bessere Verhaltensleistung verglichen mit den nicht-stotternden Kontrollprobanden, aber mit zunehmender Schwierigkeit der Aufgabe wurde bei den stotternden Probanden eine wirksame Kompensation deutlich.

### **Zusammenfassung und allgemeine Diskussion**

In einer funktionell-bildgebenden Untersuchung konnte eine den gesamten prämotorischen Kortex umfassende grob gegliederte somatotope Ordnung aufgezeigt werden, die innerhalb dieses Kortexareals vorzugsweise drei Klassen menschl-

cher Körperteilbewegung repräsentiert (Sakreida et al., 2005). Während die primär-motorischen Repräsentationen des Körpers gegliedert vorliegen, wenn auch mit Einschränkungen (Schieber, 2001), sind die Repräsentationen der Körperteilbewegung im prämotorischen Kortex durch ausgeprägte Überlappungen charakterisiert. Die in der fMRT-Studie dargestellte anatomische Aufgliederung innerhalb des prämotorischen Kortex lässt sich gut der sogenannten *Ereigniskarte* (Schubotz, 2007; vormals als *sensorische Körperkarte* bezeichnet: Schubotz & von Cramon, 2001; Schubotz, von Cramon und Lohmann, 2003, sowie im Überblick bei Schubotz, 2004; Schubotz & von Cramon, 2003) zuordnen, die sich nicht nur während der Planung motorischer Bewegung, sondern auch während der Erwartung (Antizipation) perzeptueller Ereignisse (siehe auch Wolfensteller, Schubotz und von Cramon, 2007) findet, also allgemein die vorausschauende Aufmerksamkeit betrifft. Die die Antizipation eines sensorischen Ereignisses betreffende *Ereigniskarte* stellt sich in Abhängigkeit von den verschiedenen Reizeigenschaften eines Objekts dar: Was ist es und wie sieht das Objekt aus, bezogen auf seine Eigenschaften wie Form, Farbe, Struktur? Wo ist das Objekt? Und: Wie lange dauert der mit dem Objekt verbundene Reiz an? In den aufgeführten funktionell-bildgebenden Studien zeigte sich sowohl in der visuellen als auch in der auditiven Modalität während der Vorhersage der Reizdauer (eines Rhythmus) der inferiore ventrolaterale prämotorische Kortex, während der Vorhersage eines Objektes der (linke) mittlere Anteil des lateralen prämotorischen Kortex und während der Vorhersage der räumlichen Position des Reizes der superiore ventrolaterale bzw. dorsolaterale prämotorische Kortex am stärksten aktiviert. Diese Aktivierungen innerhalb des lateralen prämotorischen Kortex wurden als die pragmatischen (handlungsverbundenen) Eigenschaften des Reizes charakterisierende Repräsentationen interpretiert, d.h. im Sinne der möglichen und habituell am besten geeigneten motorischen Entsprechung der sensorischen Ereignisse, auf die sich die Aufmerksamkeit richtet (daher auch *habituell pragmatische Ereigniskarte*, vormals *habituell pragmatische Körperkarte*, Schubotz, 2007). Entsprechend werden die pragmatischen Eigenschaften zeitlicher, objektbezogener bzw. räumlicher Reize innerhalb der prämotorischen Areale des Mundes/Kehlkopfes für die Stimmproduktion, der Hand für das Fassen und Handhaben des Objektes bzw. des Armes für die Greifbewegung widergespiegelt.

Im Zusammenhang mit den durch den prämotorischen Kortex vermittelten Aufmerksamkeitsfunktionen ist die Erwartung eines sensorischen Ereignisses, also die vorausschauende Aufmerksamkeit, für dessen Aktivierung bedeutsam. Folglich kann der prämotorische Kortex mit einer Aufmerksamkeit erfordernden Aufgabe angeregt werden, wie die fMRT-Untersuchung zeigte. Auch vor dem

Hintergrund der von Rizzolatti, Riggio, Dascola und Umiltá (1987) vorgeschlagenen *premotor theory of attention* wurde für die verwendete Bewegungsbeobachtungsaufgabe im Vergleich zu einer passiven Beobachtung von Bewegung eine stärkere prämotorische Beteiligung erwartet.

Eine vordergründige motorisch-sequentielle Beeinträchtigung, die bereits früh in Verbindung mit einer prämotorischen Läsion berichtet wurde (Lurija, 1966), ist vielmehr einer Störung der sequentiellen Repräsentation oder Verarbeitung motorischer Informationen zuzuschreiben. Aufgrund dessen bestand in der Anwendung der kognitiven Sequenzaufgaben zur Untersuchung der Patienten mit einer Schädigung des ventrolateralen prämotorischen Kortex ein klarer Vorteil gegenüber den bisher dargestellten motorischen Sequenzaufgaben. Die Ergebnisse der Verhaltensexperimente 1 und 2 legen nahe, dass ein Kompensationsmechanismus nach einer prämotorischen Läsion die im Alltag trainierten Funktionen betrifft (hier die perzeptuelle Verarbeitung anschaulicher motorischer Information), während ein solcher auf der ungegenständlichen abstrakten Ebene nicht wirksam wird. Folglich lassen sich die prämotorischen Defizite in der Sequenzierungsleistung mit einer alltagsnahen perzeptuellen Sequenzaufgabe gut trainieren, zumal die Untersuchung keine motorischen Anforderungen stellt und somit unabhängig von der Bewegungs(un)fähigkeit der Patienten ist. Da das kognitiv-sequentielle Defizit infolge einer prämotorischen Läsion von einer motorisch-sequentuellen Störung überlagert wird, erlaubt es letztlich nur eine solche Aufgabe, die gestörte perzeptuelle Sequenzierungsleistung darzustellen.

Über die Untersuchung der Patienten mit einer direkten neuronalen Schädigung des prämotorischen Kortex hinaus verfolgte die Arbeit das Ziel, bezüglich der Verhaltensleistung einen Vergleich zu anderen Störungsbildern zu ziehen, die vordergründig nicht als Erkrankung des Gehirns erscheinen, deren anatomische Korrelate aber vermutlich auch den prämotorischen Kortex betreffen.

Die Ergebnisse der Verhaltensexperimente 3 und 4 zeigten, dass bei der ADHS die Aufmerksamkeitsfunktionen, die durch den prämotorischen Kortex unterstützt werden, in Abhängigkeit von der Aufgabe beeinträchtigt waren. Die ADHS-Patienten waren durchaus in der Lage, das präfrontal gelagerte exekutive Defizit zu kompensieren. Die nachgewiesenen prämotorischen Defizite der ADHS kamen weniger in einer alltäglich hochtrainierten prämotorischen Funktion zum Ausdruck, sondern erst bei neuartigen Anforderungen. Den ADHS-Patienten gelang es nicht, diese Beeinträchtigung der perzeptuellen Sequenzierungsleistung bei einer im Alltag nicht trainierbaren Aufgabe ebenso erfolgreich auszugleichen, wie bei der anschaulichen und alltagsnahen Bewegungsbeobachtungsaufgabe. In

den Verhaltensdaten der Patienten mit einer chronischen Läsion innerhalb des prämotorischen Kortex und der Patienten mit der kognitiven Störung ADHS wurde ein vergleichbares Muster deutlich: Beide Patientengruppen konnten die alltagsnahe Bewegungsbeobachtungsaufgabe, die hochtrainierte motorisch-perzeptuelle Fähigkeiten beansprucht, problemlos bewältigen, was zudem bei den ventrolateral-prämotorischen Patienten eine wahrscheinlich weitestgehend kompensierte Funktion vermuten lässt. Indes gelang es beiden Patientengruppen nicht, auf eine neuartige und alltagsfremde Anforderung kognitiv flexibel zu reagieren. Somit wäre nur eine abstrakte Sequenzaufgabe in der Lage, das prämotorische Funktionsdefizit bei diesen untersuchten Patientengruppen darzustellen. Die bei Gesunden berichtete Flexibilität des prämotorischen Kortex in Hinsicht auf die sensorische Präsentation (Schubotz & von Cramon, 2002, 2004; Schubotz et al., 2003, sowie im Überblick bei Schubotz, 2004; Schubotz & von Cramon, 2003) kann folglich nicht auf das funktionell eingeschränkte Kortexareal übertragen werden.

Bei der Untersuchung der perzeptuellen Sequenzierungsleistung konnten die stotternden männlichen Versuchsteilnehmer funktionelle Vorteile erzielen. Die Ergebnisse des Verhaltensexperimentes 5 unterstützen die Annahme, dass Stottern zu einem Training der lateral prämotorischen Verarbeitungsverbindungen führt.

Es lässt sich zusammenfassen, dass die nicht-motorischen Funktionen des prämotorischen Kortex bei den unterschiedlichsten Störungsbildern, also nicht nur bei einer direkten Läsion oder angenommenen Schädigung des prämotorischen Netzwerkes mit motorischen Auswirkungen, sondern auch bei einer vordergründig kognitiven Störung wie der ADHS, eine Rolle spielen.

---

Summary of the scientific results of the doctoral thesis

**Non-motor functions of the premotor cortex:  
Patient studies and functional imaging**

submitted at the Faculty for Life Sciences, Pharmacy and Psychology  
of the University of Leipzig

prepared at the Max Planck Institute  
for Human Cognitive and Brain Sciences Leipzig

by Katrin Sakreida (Dipl.-Psych.)

Leipzig, 20<sup>th</sup> of April 2009

---

## **Introduction**

Although the premotor cortex has traditionally been associated with preparational and organizational aspects of movement (Wise, 1985), the investigation of its non-motor cognitive functions has taken on great importance. The premotor function of perceptual order processing was investigated in a series of experiments using complementary methods: functional imaging with healthy subjects and testing the behavioral performance of patients. The focus of the current research was on latter methodical approach, as perceptual sequence processing in patients has rarely been examined and substantial gaps in knowledge regarding premotor dysfunctions exist. On the one hand, the interest of the accomplished investigations was the investigation of neurological patients with brain lesions directly within the premotor cortex which often leads in turn to deficits in motor sequencing – although with different occurrence (Freund, 1985, 1990; Freund & Hummelsheim, 1984, 1985). On the other hand and in comparison, there were analyzed potential premotor dysfunctions in the syndromes of the attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and stuttering, as such superficial never brought into connection to neurological brain damage. However, while ADHD is often described as a cognitive disorder, there is still debate concerning its neural basis. Dysfunction within the prefrontal cortex, but also abnormalities within the premotor and sub-cortical regions have been found (Castellanos et al., 1996; Filipek et al., 1997; Mostofsky et al., 2002; Zametkin et al., 1990), although the connections are not yet fully understood. The neuropsychological problems linked to ADHD in summary are characterized by deficits in cognitive control processing, which mediate attention and executive functions (Kaplan & Stevens, 2002). The attentional defi-

cits appear to particularly affect sustained attention (Barkley, 1997; Faigel et al., 1995), which is required for the processing of continuously presented sequential stimuli. Indeed stuttering is not characterized as a pure speech motor problem, however, it is closely associated with premotor dysfunctions and is not involved in general cognitive deficits. Investigations of the neuronal correlates of stuttering leads to the assumption that dysfunctions within the internal controlled loop which links the basal ganglia and the medial premotor cortex (supplementary motor area) may play a major role in stuttering (Alm, 2004).

### **Aim of the investigations**

The first study aimed to investigate the neuroanatomical correlates of human body part motion within the entire premotor cortex using a perceptual motion observation task (movement-related experiment). The method of functional magnetic resonance imaging (fMRI) was applied with neurological healthy subjects.

Based on these findings of the fMRI study, it was assumed that the behavioral performance of the patients with a ventrolateral premotor lesion should be specifically affected in the movement-related experiment in comparison to the healthy control subjects (behavioral experiment 1). The motion observation task was also employed to investigate ADHD-patients in comparison to a control group with respect to the question towards general deficits (behavioral experiment 3), even though this task demands perceptual premotor functions more than prefrontal functions. Furthermore both the neurological patients (behavioral experiment 2) and the ADHD-patients (behavioral experiment 4) were tested using an abstract sequence experiment, which required in contrast to the movement-related experiment not the observation of routine concrete stimuli, but the perceptual processing of abstract non-objective stimuli. Thus, the task represents a novel demand and is not trainable under everyday conditions. In this regard the comprehensive question towards the ability of both patient groups to cognitive flexibility is poses. Moreover, the abstract sequence experiment used for the investigation of the ADHD-patients tested in addition to the perceptual order processing of abstract stimuli the ability of inhibition task-irrelevant stimuli of the same or one other sensory modality and is considered as one through the prefrontal cortex mediated executive function (Fuster, 1997), which is affected in patients with the ADHD (Barkley, 1997).

The stuttering male subjects were tested using a non-linguistic rhythm paradigm (behavioral experiment 5), which requires the perceptual processing of tone

sequences. Based on the assumption of impaired internal controlled loop when stuttering which links the basal ganglia and the supplementary motor area a bypass organization for compensation of this deficit is suggested that involves the external controlled loop which merges the cerebellum and the lateral premotor cortex. If this system is subjected to a successful long-term training the stuttering male subjects would show a better behavioral performance than the non-stuttering control subjects, because the task loaded in particular on the external (lateral) system.

### **Experimental paradigm**

As outlined above, cognitive sequence paradigms were used to investigate non-motor premotor functions, in which the serial prediction task (Schubotz, 1999) was adapted to the aim of the experiments. The serial prediction task was implemented as a counterpart to the classical serial reaction task (Nissen & Bullemer, 1987) to examine the mere perceptual processing of sequential information without motor planning. Accordingly, no motor response is executed immediate to the stimulus, but rather requires the task to attend to and predict the process of the presented pattern of stimuli concerning a particular stimulus property, as demanded in the abstract sequence experiment. Concerning the motion observation task, there was no motor execution of the movement, but the perceptual processing of the movement-related stimuli necessary.

### **Experimental findings and discussion**

#### **The premotor somatotopy of healthy subjects: An fMRI study**

The fMRI-study showed that somatotopic representations within the entire human premotor cortex can be elicited by an attentionally demanding motion observation task. Motion-class dependent significant activations according to intransitive (non-goal-directed) distal, proximal, and axial body part motion were arranged in a gross-scaled manner, with segregated activation foci for distal motion within ventrolateral premotor cortex, for proximal motion within dorsolateral premotor cortex, and for axial motion within the medial premotor cortex (supplementary motor area), respectively. These findings support an observable but limited somatotopy in frontal motor cortices (Sakreida et al., 2005).

### **Patients with a lesion of the ventrolateral premotor cortex**

In the movement-related experiment (behavioral experiment 1), the assumption of a specific behavioral deficit of the ventrolateral-premotor patients as compared to the healthy control subjects according to the functional imaging data for the observation of distal body part motion in comparison to the observation of proximal and axial body part motion (see Sakreida et al., 2005) was not confirmed. Thus, the behavioral performance of perceptual processing of motor information was not affected in the patients with a chronic lesion of the ventrolateral premotor cortex. However, it cannot be ruled out that a deficit existing at the time of the investigation was already compensated.

In contrast, the behavioral performance of the ventrolateral-premotor patients as compared to the healthy control subjects was in the abstract sequence experiment (behavioral experiment 2), as expected, generally strongly impaired. This finding is in line with the data of a previous patient study (Schubotz et al., 2004).

### **Patients with the Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD)**

In comparison, the ADHD-patients showed no impairment in their behavioral performance in the movement-related experiment (behavioral experiment 3) as compared to the control group. As already assumed on the basis of the behavioral data of the patients with a direct lesion within the premotor cortex, the premotor function of perceptual processing of motor information is hence characterized as an obviously highly trained function by the everyday conditions (in contrast to the perceptual processing of novel information in the abstract sequence experiment).

Contrary to this, and as also was accepted against the background of the investigation of the ventrolateral-premotor patients, in the abstract sequence experiment (behavioral experiment 4) the behavioral performance of the ADHD-patients as compared to the control group was considerably affected regarding the error rates, as well in the conditions without distractors as (against the assumption) in the conditions with distractor-manipulation. The findings imply that the ADHD-patients were able to provide the task-relevant executive function to inhibit distractors, which is often attributed to the prefrontal cortex. As expected, the generally strongly increased error rate of the patients with the ADHD as compared to the control subjects in the abstract sequence task is consistent with the assumption of a premotor impairment.



### **Stuttering male subjects**

Indeed the behavioral performance of the stuttering male subjects as compared to the non-stuttering control subjects was in the sequential rhythm task (behavioral experiment 5) not generally improved, but with increasing difficulty of the task an effective compensation became apparent with the stuttering subjects.

### **Summary and general discussion**

Using functional imaging, a gross-scaled somatotopic organization encompassing the entire premotor cortex was shown, which represents preferentially three classes of human body part motion within this cortex area (Sakreida et al., 2005). While the body representations within the primary motor cortex are well-defined arranged, although with restrictions (Schieber, 2001), the representations of body part motion within the premotor cortex is characterized through pronounced overlaps. The anatomical subdivision within the premotor cortex that is displayed in the fMRI-study is well assigned to the so-called *Event Map* (Schubotz, 2007; formerly labeled as *sensory Body Map*: Schubotz & von Cramon, 2001; Schubotz et al., 2003, as well as in a review by Schubotz, 2004; Schubotz & von Cramon, 2003) which is applicable not only while the planning of motor movement, but also during the anticipation of perceptual events (see also Wolfensteller et al., 2007), thus concerns generally the foresighted attention. The *Event Map* which is related to the anticipation of a sensory event depends on the different stimulus properties of an object: What is it and as looks the object, regarding to its characteristics such as form, color, structure? Where is the object? And: How long does the stimulus persist that is connected with the object? In the aforementioned functional imaging studies, both in the visual and in the auditory modality, there were different premotor areas most strongly activated respectively: while the anticipation of stimulus duration (a rhythm) the inferior ventrolateral premotor cortex, while the anticipation of an object the (left) the middle lateral premotor cortex and while the anticipation of the spatial position of the stimulus the superior ventrolateral respectively the dorsolateral premotor cortex. These activations within the lateral premotor cortex were construed as characteristic representations of pragmatic (action-related) stimulus properties, that is in the sense of the possible and habitually best suitable motor correspondence of the sensory events, toward which attention is directed (therefore *Habitual Pragmatic Event Map*, formerly *Habitual Pragmatic Body Map*, Schubotz, 2007). Accordingly, the pragmatic characteristics of temporal, object-related respectively spatial stimuli were repre-

sented within the premotor regions of the mouth/larynx for the voice production, of the hand for reaching and object manipulation respectively of the arm for the reaching movement.

In connection with the attentional functions mediated through the premotor cortex, the anticipation of a sensory event, thus the foresighted attention, leads to significant activation of the brain area. Consequently, an attention-demanding task is able to excite the premotor cortex, as was shown by the fMRI-study. Also against the background of the *premotor theory of attention* proposed by Rizzolatti et al. (1987) there was expected a stronger premotor involvement for the used motion observation task in comparison to the passive observation of motion.

A pronounced motor-sequential impairment, which was reported already early in association with a premotor lesion (Lurija, 1966), is attributable to a disturbance of the sequential representation or processing of motor information. Due to this, a clear advantage existed in the application of the cognitive sequence tasks of sequence for the investigation of the patients with a lesion of the ventrolateral premotor cortex in relation to the motor sequence tasks represented so far. The results of the behavioral experiments 1 and 2 implicate, that the compensation owing to a premotor lesion concerns the functions trained by everyday conditions (here it is the perceptual processing of concrete motor information), whereas such a mechanism is not effective on the non-objective abstract level. Therefore, the premotor deficits in sequential processing are well trainable with an everyday-life like perceptual sequence task. Above all, the investigation demands no motor production and, thus, is independent of the patient's movement (dis)ability. Since the cognitive-sequential deficit due to a premotor lesion is overlay with a motor-sequential disorganization, only such a task is approved to constitute the impaired perceptual order processing.

Beyond the investigation of patients with direct neuronal damage of the premotor cortex, the current work aimed to draw a comparison regarding the behavioral performance to other syndromes, which appear not as a brain disease, but whose anatomical correlates also concerns the premotor cortex probably.

The results of the behavioral experiments 3 and 4 showed that, depending on the task, the attentional functions which are supported by the premotor cortex were affected in ADHD. ADHD patients were able to compensate the prefrontally-dependent executive deficits. The uncovered premotor deficits of ADHD were expressed less in routine and highly trained functions, but more under novel requirements. ADHD patients were not able to outweigh this impairment of perceptual order processing effectively in a task, which is not trainable by everyday

conditions, as in the concrete and everyday-life like motion observation task. There became apparent a comparable pattern of behavioral performance in the data of the patients with a chronic lesion within the premotor cortex and the patients with the cognitive disorder ADHD: Both patient groups were able to manage the everyday-life like motion observation task without difficulty, which requires highly trained motor-perceptual skills. Moreover, this leads to the assumption of a probable as far as possible compensated function by the ventrolateral-premotor patients. Meanwhile, both patient groups did not succeed to respond flexibly in a novel everyday-life strange demand. Thus, only an abstract sequence task would be able to display the premotor dysfunction in these examined patient groups. Consequently, the flexibility of the premotor cortex regarding the sensory presentation reported in healthy subjects (Schubotz & von Cramon, 2002, 2004; Schubotz et al., 2003, as well as in a review by Schubotz, 2004; Schubotz & von Cramon, 2003) is not transferable to the functional restricted cortex region.

In the investigation of the perceptual order processing the stuttering male subjects were able to achieve functional advantages. The findings of the behavioral experiment 5 support the assumption that stuttering leads to a training of the lateral premotor loop.

In summary, the non-motor functions of the premotor cortex play a role in different syndromes, thus, concerns not only a direct lesion or the supposed damage of the premotor network which leads to motor impairments, but also a cognitive disorder like ADHD.



## MPI Series in Human Cognitive and Brain Sciences:

- 1 Anja Hahne  
*Charakteristika syntaktischer und semantischer Prozesse bei der auditiv Sprachverarbeitung: Evidenz aus ereigniskorrelierten Potentialstudien*
- 2 Ricarda Schubotz  
*Erinnern kurzer Zeitdauern: Behaviorale und neurophysiologische Korrelate einer Arbeitsgedächtnisfunktion*
- 3 Volker Bosch  
*Das Halten von Information im Arbeitsgedächtnis: Dissoziationen langsamer corticaler Potentiale*
- 4 Jorge Jovicich  
*An investigation of the use of Gradient- and Spin-Echo (GRASE) imaging for functional MRI of the human brain*
- 5 Rosemary C. Dymond  
*Spatial Specificity and Temporal Accuracy in Functional Magnetic Resonance Investigations*
- 6 Stefan Zysset  
*Eine experimentalpsychologische Studie zu Gedächtnisabrufprozessen unter Verwendung der funktionellen Magnetresonanztomographie*
- 7 Ulrich Hartmann  
*Ein mechanisches Finite-Elemente-Modell des menschlichen Kopfes*
- 8 Bertram Opitz  
*Funktionelle Neuroanatomie der Verarbeitung einfacher und komplexer akustischer Reize: Integration haemodynamischer und elektrophysiologischer Maße*
- 9 Gisela Müller-Plath  
*Formale Modellierung visueller Suchstrategien mit Anwendungen bei der Lokalisation von Hirnfunktionen und in der Diagnostik von Aufmerksamkeitsstörungen*
- 10 Thomas Jacobsen  
*Characteristics of processing morphological structural and inherent case in language comprehension*
- 11 Stefan Kölsch  
*Brain and Music  
A contribution to the investigation of central auditory processing with a new electrophysiological approach*
- 12 Stefan Frisch  
*Verb-Argument-Struktur, Kasus und thematische Interpretation beim Sprachverstehen*
- 13 Markus Ullsperger  
*The role of retrieval inhibition in directed forgetting – an event-related brain potential analysis*
- 14 Martin Koch  
*Measurement of the Self-Diffusion Tensor of Water in the Human Brain*
- 15 Axel Hutt  
*Methoden zur Untersuchung der Dynamik raumzeitlicher Signale*
- 16 Frithjof Kruggel  
*Detektion und Quantifizierung von Hirnaktivität mit der funktionellen Magnetresonanztomographie*
- 17 Anja Dove  
*Lokalisierung an internen Kontrollprozessen beteiligter Hirngebiete mithilfe des Aufgabenwechselfradigmas und der ereigniskorrelierten funktionellen Magnetresonanztomographie*
- 18 Karsten Steinhauer  
*Hirnphysiologische Korrelate prosodischer Satzverarbeitung bei gesprochener und geschriebener Sprache*
- 19 Silke Urban  
*Verbinformationen im Satzverstehen*
- 20 Katja Werheid  
*Implizites Sequenzlernen bei Morbus Parkinson*
- 21 Doreen Nessler  
*Is it Memory or Illusion? Electrophysiological Characteristics of True and False Recognition*

- 22 Christoph Herrmann  
*Die Bedeutung von 40-Hz-Oszillationen für kognitive Prozesse*
- 23 Christian Fiebach  
*Working Memory and Syntax during Sentence Processing. A neurocognitive investigation with event-related brain potentials and functional magnetic resonance imaging*
- 24 Grit Hein  
*Lokalisation von Doppelaufgabendefiziten bei gesunden älteren Personen und neurologischen Patienten*
- 25 Monica de Filippis  
*Die visuelle Verarbeitung unbeachteter Wörter. Ein elektrophysiologischer Ansatz*
- 26 Ulrich Müller  
*Die katecholaminerge Modulation präfrontaler kognitiver Funktionen beim Menschen*
- 27 Kristina Uhl  
*Kontrollfunktion des Arbeitsgedächtnisses über interferierende Information*
- 28 Ina Bornkessel  
*The Argument Dependency Model: A Neurocognitive Approach to Incremental Interpretation*
- 29 Sonja Lattner  
*Neurophysiologische Untersuchungen zur auditorischen Verarbeitung von Stimminformationen*
- 30 Christin Grünewald  
*Die Rolle motorischer Schemata bei der Objektrepräsentation: Untersuchungen mit funktioneller Magnetresonanztomographie*
- 31 Annett Schirmer  
*Emotional Speech Perception: Electrophysiological Insights into the Processing of Emotional Prosody and Word Valence in Men and Women*
- 32 André J. Szameitat  
*Die Funktionalität des lateral-präfrontalen Cortex für die Verarbeitung von Doppelaufgaben*
- 33 Susanne Wagner  
*Verbales Arbeitsgedächtnis und die Verarbeitung ambiger Wörter in Wort- und Satzkontexten*
- 34 Sophie Manthey  
*Hirn und Handlung: Untersuchung der Handlungsrepräsentation im ventralen prämotorischen Cortex mit Hilfe der funktionellen Magnet-Resonanz-Tomographie*
- 35 Stefan Heim  
*Towards a Common Neural Network Model of Language Production and Comprehension: fMRI Evidence for the Processing of Phonological and Syntactic Information in Single Words*
- 36 Claudia Friedrich  
*Prosody and spoken word recognition: Behavioral and ERP correlates*
- 37 Ulrike Lex  
*Sprachlateralisierung bei Rechts- und Linkshändern mit funktioneller Magnetresonanztomographie*
- 38 Thomas Arnold  
*Computergestützte Befundung klinischer Elektroenzephalogramme*
- 39 Carsten H. Wolters  
*Influence of Tissue Conductivity Inhomogeneity and Anisotropy on EEG/MEG based Source Localization in the Human Brain*
- 40 Ansgar Hantsch  
*Fisch oder Karpfen? Lexikale Aktivierung von Benennungsalternativen bei der Objektbenennung*
- 41 Peggy Bungert  
*Zentralnervöse Verarbeitung akustischer Informationen  
Signalidentifikation, Signallateralisation und zeitgebundene Informationsverarbeitung bei Patienten mit erworbenen Hirnschädigungen*
- 42 Daniel Senkowski  
*Neuronal correlates of selective attention: An investigation of electro-physiological brain responses in the EEG and MEG*

- 43 Gert Wollny  
*Analysis of Changes in Temporal Series of Medical Images*
- 44 Angelika Wolf  
*Sprachverstehen mit Cochlea-Implantat: EKP-Studien mit postlingual ertaubten erwachsenen CI-Trägern*
- 45 Kirsten G. Volz  
*Brain correlates of uncertain decisions: Types and degrees of uncertainty*
- 46 Hagen Huttner  
*Magnetresonanztomographische Untersuchungen über die anatomische Variabilität des Frontallappens des menschlichen Großhirns*
- 47 Dirk Köster  
*Morphology and Spoken Word Comprehension: Electrophysiological Investigations of Internal Compound Structure*
- 48 Claudia A. Hruska  
*Einflüsse kontextueller und prosodischer Informationen in der auditorischen Satzverarbeitung: Untersuchungen mit ereigniskorrelierten Hirnpotentialen*
- 49 Hannes Ruge  
*Eine Analyse des raum-zeitlichen Musters neuronaler Aktivierung im Aufgabenwechselparadigma zur Untersuchung handlungssteuernder Prozesse*
- 50 Ricarda I. Schubotz  
*Human premotor cortex: Beyond motor performance*
- 51 Clemens von Zerssen  
*Bewusstes Erinnern und falsches Wiedererkennen: Eine funktionelle MRT Studie neuroanatomischer Gedächtniskorrelate*
- 52 Christiane Weber  
*Rhythm is gonna get you. Electrophysiological markers of rhythmic processing in infants with and without risk for Specific Language Impairment (SLI)*
- 53 Marc Schönwiesner  
*Functional Mapping of Basic Acoustic Parameters in the Human Central Auditory System*
- 54 Katja Fiehler  
*Temporospatial characteristics of error correction*
- 55 Britta Stolterfoht  
*Processing Word Order Variations and Ellipses: The Interplay of Syntax and Information Structure during Sentence Comprehension*
- 56 Claudia Danielmeier  
*Neuronale Grundlagen der Interferenz zwischen Handlung und visueller Wahrnehmung*
- 57 Margret Hund-Georgiadis  
*Die Organisation von Sprache und ihre Reorganisation bei ausgewählten, neurologischen Erkrankungen gemessen mit funktioneller Magnetresonanztomographie – Einflüsse von Händigkeit, Läsion, Performanz und Perfusion*
- 58 Jutta L. Mueller  
*Mechanisms of auditory sentence comprehension in first and second language: An electrophysiological miniature grammar study*
- 59 Franziska Biedermann  
*Auditorische Diskriminationsleistungen nach unilateralen Läsionen im Di- und Telenzephalon*
- 60 Shirley-Ann Rüschemeyer  
*The Processing of Lexical Semantic and Syntactic Information in Spoken Sentences: Neuroimaging and Behavioral Studies of Native and Non-Native Speakers*
- 61 Kerstin Leuckefeld  
*The Development of Argument Processing Mechanisms in German. An Electrophysiological Investigation with School-Aged Children and Adults*
- 62 Axel Christian Kühn  
*Bestimmung der Lateralisierung von Sprachprozessen unter besondere Berücksichtigung des temporalen Cortex, gemessen mit fMRT*

- 63 Ann Pannekamp  
*Prosodische Informationsverarbeitung bei normalsprachlichem und deviantem Satzmaterial: Untersuchungen mit ereigniskorrelierten Hirnpotentialen*
- 64 Jan Derrfuß  
*Functional specialization in the lateral frontal cortex: The role of the inferior frontal junction in cognitive control*
- 65 Andrea Mona Philipp  
*The cognitive representation of tasks – Exploring the role of response modalities using the task-switching paradigm*
- 66 Ulrike Toepel  
*Contrastive Topic and Focus Information in Discourse – Prosodic Realisation and Electrophysiological Brain Correlates*
- 67 Karsten Müller  
*Die Anwendung von Spektral- und Waveletanalyse zur Untersuchung der Dynamik von BOLD-Zeitreihen verschiedener Hirnareale*
- 68 Sonja A.Kotz  
*The role of the basal ganglia in auditory language processing: Evidence from ERP lesion studies and functional neuroimaging*
- 69 Sonja Rossi  
*The role of proficiency in syntactic second language processing: Evidence from event-related brain potentials in German and Italian*
- 70 Birte U. Forstmann  
*Behavioral and neural correlates of endogenous control processes in task switching*
- 71 Silke Paulmann  
*Electrophysiological Evidence on the Processing of Emotional Prosody: Insights from Healthy and Patient Populations*
- 72 Matthias L. Schroeter  
*Enlightening the Brain – Optical Imaging in Cognitive Neuroscience*
- 73 Julia Reinholz  
*Interhemispheric interaction in object- and word-related visual areas*
- 74 Evelyn C. Ferstl  
*The Functional Neuroanatomy of Text Comprehension*
- 75 Miriam Gade  
*Aufgabeneinhibition als Mechanismus der Konfliktreduktion zwischen Aufgabenrepräsentationen*
- 76 Juliane Hofmann  
*Phonological, Morphological, and Semantic Aspects of Grammatical Gender Processing in German*
- 77 Petra Augurzky  
*Attaching Relative Clauses in German – The Role of Implicit and Explicit Prosody in Sentence Processing*
- 78 Uta Wolfensteller  
*Habituelle und arbiträre sensomotorische Verknüpfungen im lateralen prämotorischen Kortex des Menschen*
- 79 Päivi Sivonen  
*Event-related brain activation in speech perception: From sensory to cognitive processes*
- 80 Yun Nan  
*Music phrase structure perception: the neural basis, the effects of acculturation and musical training*
- 81 Katrin Schulze  
*Neural Correlates of Working Memory for Verbal and Tonal Stimuli in Nonmusicians and Musicians With and Without Absolute Pitch*
- 82 Korinna Eckstein  
*Interaktion von Syntax und Prosodie beim Sprachverstehen: Untersuchungen anhand ereigniskorrelierter Hirnpotentiale*
- 83 Florian Th. Siebörger  
*Funktionelle Neuroanatomie des Textverstehens: Kohärenzbildung bei Witzen und anderen ungewöhnlichen Texten*



- 84 Diana Böttger  
*Aktivität im Gamma-Frequenzbereich des EEG: Einfluss demographischer Faktoren und kognitiver Korrelate*
- 85 Jörg Bahlmann  
*Neural correlates of the processing of linear and hierarchical artificial grammar rules: Electrophysiological and neuroimaging studies*
- 86 Jan Zwickel  
*Specific Interference Effects Between Temporally Overlapping Action and Perception*
- 87 Markus Ullsperger  
*Functional Neuroanatomy of Performance Monitoring: fMRI, ERP, and Patient Studies*
- 88 Susanne Dietrich  
*Vom Brüllen zum Wort – MRT-Studien zur kognitiven Verarbeitung emotionaler Vokalisationen*
- 89 Maren Schmidt-Kassow  
*What's Beat got to do with ist? The Influence of Meter on Syntactic Processing: ERP Evidence from Healthy and Patient populations*
- 90 Monika Lück  
*Die Verarbeitung morphologisch komplexer Wörter bei Kindern im Schulalter: Neurophysiologische Korrelate der Entwicklung*
- 91 Diana P. Szameitat  
*Perzeption und akustische Eigenschaften von Emotionen in menschlichem Lachen*
- 92 Beate Sabisch  
*Mechanisms of auditory sentence comprehension in children with specific language impairment and children with developmental dyslexia: A neurophysiological investigation*
- 93 Regine Oberecker  
*Grammatikverarbeitung im Kindesalter: EKP-Studien zum auditorischen Satzverstehen*
- 94 Şükrü Barış Demiral  
*Incremental Argument Interpretation in Turkish Sentence Comprehension*
- 95 Henning Holle  
*The Comprehension of Co-Speech Iconic Gestures: Behavioral, Electrophysiological and Neuroimaging Studies*
- 96 Marcel Braß  
*Das inferior frontale Kreuzungsareal und seine Rolle bei der kognitiven Kontrolle unseres Verhaltens*
- 97 Anna S. Hasting  
*Syntax in a blink: Early and automatic processing of syntactic rules as revealed by event-related brain potentials*
- 98 Sebastian Jentschke  
*Neural Correlates of Processing Syntax in Music and Language – Influences of Development, Musical Training and Language Impairment*
- 99 Amelie Mahlstedt  
*The Acquisition of Case marking Information as a Cue to Argument Interpretation in German  
An Electrophysiological Investigation with Pre-school Children*
- 100 Nikolaus Steinbeis  
*Investigating the meaning of music using EEG and fMRI*
- 101 Tilman A. Klein  
*Learning from errors: Genetic evidence for a central role of dopamine in human performance monitoring*
- 102 Franziska Maria Korb  
*Die funktionelle Spezialisierung des lateralen präfrontalen Cortex: Untersuchungen mittels funktioneller Magnetresonanztomographie*
- 103 Sonja Fleischhauer  
*Neuronale Verarbeitung emotionaler Prosodie und Syntax: die Rolle des verbalen Arbeitsgedächtnisses*
- 104 Friederike Sophie Haupt  
*The component mapping problem: An investigation of grammatical function reanalysis in differing experimental contexts using event-related brain potentials*

- 105 Jens Brauer  
*Functional development and structural maturation in the brain's neural network underlying language comprehension*
- 106 Philipp Kanske  
*Exploring executive attention in emotion: ERP and fMRI evidence*
- 107 Julia Grieser Painter  
*Music, meaning, and a semantic space for musical sounds*
- 108 Daniela Sammler  
*The Neuroanatomical Overlap of Syntax Processing in Music and Language - Evidence from Lesion and Intracranial ERP Studies*
- 109 Norbert Zmyj  
*Selective Imitation in One-Year-Olds: How a Model's Characteristics Influence Imitation*
- 110 Thomas Fritz  
*Emotion investigated with music of variable valence – neurophysiology and cultural influence*
- 111 Stefanie Regel  
*The comprehension of figurative language: Electrophysiological evidence on the processing of irony*
- 112 Miriam Beisert  
*Transformation Rules in Tool Use*
- 113 Veronika Krieghoff  
*Neural correlates of Intentional Actions*
- 114 Andreja Bubić  
*Violation of expectations in sequence processing*
- 115 Claudia Männel  
*Prosodic processing during language acquisition: Electrophysiological studies on intonational phrase processing*
- 116 Konstanze Albrecht  
*Brain correlates of cognitive processes underlying intertemporal choice for self and other*