

MPI 816

R. I. Schubotz
D. Y. von Cramon

Prämotorische Aktivität in fMRT: Beachtung von Dauer und Reihenfolge in abstrakten Stimulussequenzen

Premotor Activation in fMRI: Duration and Order in Abstract Stimulus Sequences

Originalia

29

Zusammenfassung

Experimentelle Untersuchungen legen nahe, dass der laterale prämotorische Kortex des Menschen an der Verarbeitung sowohl pragmatischer als auch dynamischer Eigenschaften unserer Umwelt beteiligt ist. Im Gegensatz zu pragmatischen Eigenschaften, die Alltagsgegenständen zukommen, beschreiben dynamische Eigenschaften selbst abstrakte Stimuli und beziehen sich auf deren zeitliche Dauer oder ihre zeitliche Reihenfolge. Bislang ist jedoch unklar, ob das Beachten dynamischer Eigenschaften tatsächlich eine notwendige Voraussetzung für prämotorische Aktivierung während der Verarbeitung abstrakter Stimulussequenzen ist. Alternativ könnte auch das bloße Wahrnehmen solcher Eigenschaften für eine prämotorische Aktivierung ausreichen. Die vorliegende Studie verwendete funktionelle Magnetresonanztomographie, um diese Frage zu untersuchen. Wir präsentierten abstrakte Stimulussequenzen und instruierten die Probanden auf diese Stimuli drei verschiedene Wahlaufgaben auszuführen, die entweder auf der Dauer des Stimulus, dessen objektbezogenen oder räumlichen Eigenschaften basierten. Die sequenzielle Darbietung erfolgte entweder nach einem regulären Muster lokaler Übergangsregeln oder war zufällig. (1) Wenn das Beachten dynamischer Eigenschaften keine notwendige Voraussetzung für prämotorische Aktivierung während der Verarbeitung abstrakter Stimulussequenzen ist, sondern deren bloße Wahrnehmung ausreicht, sollten diejenigen Wahlaufgaben mit prämotorischer Aktivierung einhergehen, die auf regelhafte, nicht aber auf zufällige

Abstract

Experimental evidence suggests that the human lateral premotor cortex is involved in the processing of both pragmatic and dynamic properties of our environment. In contrast to pragmatic properties inherent in everyday artifacts, dynamic stimulus properties describe even abstract stimuli and refer to their temporal duration or temporal order. However, it is an open question whether attention to dynamic properties is indeed a necessary prerequisite for premotor activation during processing of abstract stimulus sequences. Alternatively, mere exposure to such properties could suffice. The present study used functional Magnetic Resonance Imaging to address this question. We presented sequences of abstract stimuli and instructed participants to perform three different forced-choice tasks on these stimuli, either on the basis of their duration, object-related, or spatial properties. Stimulus sequences followed either local transition rules or were random. (1) If attention to dynamic properties is not a necessary prerequisite for premotor involvement in the processing of abstract stimulus sequences, but mere exposure to them suffices, we expected performance in the forced-choice tasks to elicit premotor activation during the presentation of ordered sequences but not during the presentation of random sequences. (2) If, alternatively, it is a necessary prerequisite, we expected only the forced-choice task based on stimulus duration to engage premotor areas, because only duration is an intrinsically dynamic property. Data clearly confirmed the second hypothesis. We

Institutsangaben

Max-Planck-Institut für Kognitions- und Neurowissenschaften, Abteilung Kognitive Neurologie, Leipzig

Danksagung

Wir danken Uta Wolfensteller für hilfreiche Kommentare zum Manuskript, Gabriele Lohmann und Karsten Müller für ihre Unterstützung in der MRT-Statistik sowie Stefan Hetzer und Oliver Heller für ihre Zuarbeit bei der experimentellen Umsetzung

Korrespondenzadresse

PD Dr. Ricarda I. Schubotz · Max-Planck-Institut für Kognitions- und Neurowissenschaften · Abteilung Kognitive Neurologie · Stephanstraße 1A · 04103 Leipzig · Tel.: ++49 (0) 341-9940135 Fax: ++49 (0) 341-9940221 · E-mail: schubotz@cbs.mpg.de

Bibliografie

Klin Neurophysiol 2005; 36: 29 – 35 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
DOI 10.1055/s-2004-834684
ISSN 1434-0275

Stimulussequenzen ausgeführt werden. (2.) Wenn das Beachten dynamischer Eigenschaften jedoch eine notwendige Voraussetzung darstellt, sollte nur diejenige Wahlaufgabe mit prämotorischer Aktivierung einhergehen, die auf der Stimulus-Dauer basiert, da nur die Dauer eines Stimulus eine intrinsisch dynamische Eigenschaft ist. Die Ergebnisse bestätigten eindeutig die zweite Hypothese. Wir gehen daher davon aus, dass das Beachten, nicht aber das bloße Wahrnehmen dynamischer Eigenschaften ausreicht, um den lateralen prämotorischen Kortex des Menschen während der Verarbeitung abstrakter Stimuli zu aktivieren.

Einleitung

Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT)-Experimente weisen darauf hin, dass die Verarbeitung von Reihenfolge in Stimulussequenzen mit signifikanten Aktivierungen des lateralen prämotorischen Kortex (PM) und medialen prämotorischen Kortex (supplementär-motorisches Areal, SMA) einhergeht [1–8]. Dass diese Aktivierungen einen kausal aufgabenrelevanten Beitrag darstellen, konnte in einer Patientenstudie gezeigt werden [9]. Zusammen verdeutlichen die Befunde, dass die traditioneller Auffassung nach für die Handlungsvorbereitung relevanten prämotorischen Areale auch nicht-motorische Funktionen unterstützen. Damit bestätigen sie zugleich die Ergebnisse aus der Forschung am nicht-humanen Primaten, die im Laufe der letzten Jahrzehnte einen grundlegenden Wandel der funktionellen Interpretation der Prämotorik bewirkt haben [10]. Man geht heute davon aus, dass die Prämotorik eine Multifunktionsschnittstelle von Handlung und Perzeption bildet, die sich nicht auf die Motorik beschränkt.

Unklar ist, unter exakt welchen Bedingungen prämotorische Aktivierung in nicht-motorischen Paradigmen auftritt. Aufgrund der bisherigen Befunde kann die Hypothese formuliert werden, dass prämotorische Aktivierung stets bei aufmerksamspflichtigen Aufgaben auftritt, soweit sie das Verarbeiten von pragmatischen (d.h. handlungsrelevanten) oder dynamischen Reizeigenschaften erfordern [5]. Als „dynamisch“ sind hierbei solche Reizeigenschaften gemeint, die eine Reiztransformation in der Zeit beschreiben. Hier lassen sich wiederum Intervalleigenschaften (die *Zeitdauer* betreffend) und Ordinaleigenschaften (die *Reihenfolge* betreffend) unterscheiden. Im Gegensatz zu pragmatischen Reizeigenschaften sind dynamische nicht an reale Objekte oder deren Darstellung gebunden, sondern können beliebig abstrakten Stimuli wie etwa Tönen, geometrischen Figuren, Farben etc. zukommen [11]. So lassen sich beispielsweise Werkzeugen und Gegenständen des täglichen Gebrauchs pragmatische Eigenschaften zuschreiben, während etwa die Flugbahn eines Balls oder eine Melodie durch dynamische Eigenschaften beschrieben werden kann.

Die Verarbeitung solcher dynamischer Eigenschaften wurde in den eingangs aufgeführten Experimenten durch Verwendung der seriellen Prädiktionsaufgabe (*serial prediction task*, SPT) [12] erfordert. Bei der SPT ist eine Sequenz von Stimuli auf Abweichungen von lokalen Übergangsregeln hin zu überwachen. Im Gegensatz dazu ruft eine vergleichbar anspruchsvolle serielle

therefore conclude that attention, but not mere exposure, to dynamic properties suffices to engage human lateral premotor cortex in abstract stimulus processing.

Key words

Premotor cortex · abstract stimulus sequences · dynamic properties · rhythm · fMRI

Match-to-sample-Aufgabe keine prämotorische Aktivierung hervor, obwohl sie ebenfalls sequenziell dargeboten und mit einem hohen Maß an Aufmerksamkeit verbunden ist, und zwar weil die sequenziellen Übergänge von einem Reiz zum nächsten für die Bearbeitung dieser Aufgabe keine Rolle spielen. Diese in denselben fMRT-Studien als Kontrollaufgabe verwendete Bedingung unterscheidet sich allerdings in gleich doppelter Hinsicht von der SPT: zum einen erforderte sie nicht die Verarbeitung von Reihenfolge, zum anderen wurden stets zufällige, keine sequenziell-regulären Stimulusabfolgen präsentiert. Aufgrund der bisherigen Daten kann also nicht ausgeschlossen werden, dass prämotorische Aktivierung auch dann zu beobachten wäre, wenn der Proband sequenziell-regulären Stimulusabfolgen wahrnimmt, aber die Stimulusreihenfolge an sich aufgabenirrelevant ist. Dies würde die Interpretation prämotorischer Beteiligung grundlegend verändern; insbesondere dahingehend, dass die Prämotorik, wie es bislang für den präfrontalen Kortex (PFC) angenommen wird, das obligatorische, ohne bewusste attentionale Bemühung zustande kommende Erkennen von Ereignismustern vermittelt („moment-to-moment updating of mental models for pattern“, [13]). Damit fiel eine prinzipielle Unterscheidung präfrontaler und prämotorischer Funktionen weg, nach welcher letztere eher der bewussten, durch attentionalen Aufwand zustande kommenden Repräsentation von Ereignismustern beteiligt sind.

Aus diesen Überlegungen heraus untersuchten wir im vorliegenden fMRT-Experiment zwei entgegengesetzte Hypothesen:

1. Das aufgabeninduzierte Beachten von Zeitdauern, Objekteigenschaften und räumlichen Eigenschaften in sequenziell-regulären Stimulusabfolgen führt auch dann zu prämotorischen Aktivierungen, wenn deren dynamische Eigenschaften aufgabenirrelevant sind. Gemäß bisheriger Befunde wäre der Schwerpunkt der Aktivierung für die Beachtung rhythmischer Sequenzen im prämotorischen Vokalisationsfeld (inferiorer ventraler PM, infPMv), für Objektsequenzen im prämotorischen Handfeld (superiorer ventraler PM, supPMv) und für räumliche Sequenzen im prämotorischen Arm- und Augenfeld (dorsaler PM, PMd) zu erwarten [1,6]. Diese Reiz-Aktivations-Korrespondenz kann im Sinne einer „habituell-pragmatischen Körperkarte“ interpretiert werden, wonach eine beachtete Reizeigenschaft insbesondere dasjenige prämotorische Feld aktiviert, dessen zugeordneter motorischer Effektor habituell am besten auf diese Eigenschaft angepasst ist (z.B. Objektmanipulation – Hand) [11].
2. Das aufgabeninduzierte Beachten von Zeitdauern, nicht aber das von Objekteigenschaften und räumlichen Eigenschaften,

in Stimulusabfolgen führt zur PM-Aktivierung, und zwar unabhängig davon, ob diese sequenziell-regulär oder zufällig sind. Diese zweite Hypothese leitet sich daraus ab, dass Zeitintervalle im Gegensatz zu Objekt- und Raumeigenschaften intrinsisch – auch ohne die Einbettung in einen sequenziellen Kontext – dynamisch sind.

Eine Bestätigung von Hypothese 1 würde für eine grundlegende Modifikation der funktionellen Interpretation der Prämotorik sprechen. Eine Bestätigung von Hypothese 2 würde hingegen darauf verweisen, dass das Beachten von dynamischen Eigenschaften notwendige Voraussetzung und damit das funktionelle Charakteristikum für prämotorische Aktivierung bei der Verarbeitung abstrakter Stimuli ist.

Die Überprüfung der Hypothesen erfolgte durch drei sequenziell dargebotene Zweifach-Wahlaufgaben, die sich jeweils entweder auf die Präsentationsdauer des Stimulus (D, Dauer), das präsentierte Objekt (O, Objekt) oder die Präsentationsposition (P, Position) bezogen. Für jede Bedingung konnte die Abfolge der Bilder entweder zufällig (Zufall, Z) oder regelhaft (Regel, R) sein. Als geordnete Abfolgen wurden Repetitionen (A-A-A-A...) und Alternationen (A-B-A-B-...) verwendet. Die Wahrscheinlichkeit für eine zufällige Abfolge lag in allen Bedingungen bei 50%, für Repetition und Alternation bei jeweils 25% (für die Aufgabe selbst war diese Manipulation irrelevant). Es ergaben sich demnach insgesamt sechs experimentelle Bedingungen: DZ, DR, OZ, OR, PZ und PR. Nach Hypothese 1 war zu erwarten, dass der Kontrast DR-(OR, PR) Aktivität im infPMv zeigen sollte, OR-(DR, PR) Aktivität im supPMv und PR-(DR, OR) Aktivität im PMd; hingegen sollten diese Effekte nicht für die entsprechenden Kontraste zwischen zufälligen Sequenzen (DZ, OZ, PZ) auftreten. Nach Hypothese 2 war zu erwarten, dass der Kontrast DR-(OR, PR) ebenso wie der Kontrast DZ-(OZ, PZ) Aktivität im infPMv zeigen sollte; hingegen wurden für die entsprechenden direkten Aufgabenkontraste der Bedingungen O und P keine signifikante PM-Aktivierung erwartet.

Methodik

Probanden

17 rechtshändige gesunde Probanden (8 weiblich, 9 männlich, 20–28 Jahre, mittleres Alter 25 Jahre) nahmen an der Studie teil. Nachdem sie über potenzielle Risiken aufgeklärt worden waren, unterschrieben sie eine Einverständniserklärung zur Teilnahme am Experiment. Die experimentellen Standards wurden durch die Ethikkommission der Universität Leipzig genehmigt. Alle Daten wurden anonym behandelt.

Stimulusmaterial

Insgesamt wurden vier Bilder verwendet (Abb. 1). Ein Bild setzte sich zusammen aus zwei schwarzen, leeren Kreisen oder zwei schwarzen, leeren Quadraten, die jeweils rechts und links neben (horizontale Anordnung) bzw. über und unter (vertikale Anordnung) einem zentralen Fixationspunkt präsentiert wurden. Die Größe des Gesamtbildes betrug 5° Sehwinkel. Der Bildhintergrund war grau.

Experimentelles Design

Das Paradigma umfasste die drei experimentellen Aufgaben Dauer (D), Objekt (O), Position (P) (Abb. 1). Pro Aufgabe wurden 15 Blöcke mit je vier Durchgängen präsentiert. Die Gesamtdauer eines Blocks betrug 60 Sekunden, die Dauer eines Durchgangs 12 Sekunden. Jeder Block begann mit einem Hinweisreiz (500 ms), der die zu beachtende Reizdimension anzeigte: die Dauer („lang | kurz“), das Objekt („Quadrat | Kreis“) bzw. die Position („vertikal | horizontal“). Nach einer Pause von 500 ms begann der erste Durchgang des Blocks. In jedem Durchgang wurden hintereinander acht Stimuli präsentiert, die jeweils durch Pausen getrennt waren. Die Wahrscheinlichkeit für eine zufällige Abfolge (Z) lag in allen Bedingungen bei 50%; die übrigen 50% waren regelhafte Abfolgen (R) mit jeweils 25% Repetition und Alternation. Um die Qualität der fMRT-Daten zu verbessern, wurden variable Pausen (so genannte „jitter“) eingeführt. Sie betragen 0, 500, 1000 oder 1500 ms zu Beginn jedes Blocks (Durchschnitt: 750 ms) sowie

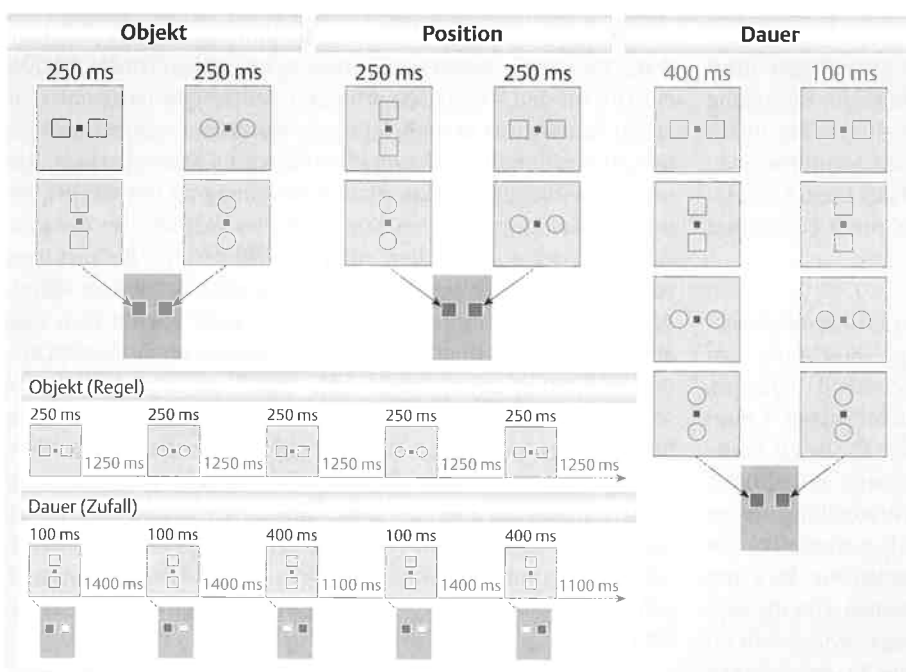


Abb. 1 Tastenzuordnungen und Beispiele für den Anfang zweier Durchgänge der Zweifach-Wahlaufgaben Dauer, Objekt und Position. Innerhalb der einzelnen Durchgänge einer Aufgabe variierte nur die aufgabenrelevante Stimuluseigenschaft (z. B. Kreis und Quadrat in der Objektaufgabe), während die beiden irrelevanten Stimuluseigenschaften jeweils konstant blieben. Die Abfolge der Stimuli konnte entweder regelhaft sein (Repetition oder, wie das Beispiel in der Abbildung zeigt, Alternation) oder zufällig (wie im unten stehenden Beispiel für die Aufgabe Dauer). Auf jeden Stimulus hin war unmittelbar die entsprechende Taste zu drücken.

1000 oder 1500 ms zwischen den vier Durchgängen eines Blocks (Durchschnitt: 1250 ms). Am Ende jedes Blocks erfolgte erneut eine variable Pause (5000–8000 ms, Durchschnitt 6500 ms). Die Probanden erhielten kein Feedback.

Bedingung D: Pro Durchgang wurden entweder nur Kreise oder nur Quadrate gezeigt, die immer entweder horizontal oder vertikal angeordnet waren. Diese aufgabenirrelevanten Reizeigenschaften blieben innerhalb eines Durchgangs konstant. Sie wurden jedoch über alle D-Durchgänge des Experiments hinweg ausbalanciert. Von Bild zu Bild variierte nur die Dauer der Bild-darbietung. Sie betrug entweder 100 ms („kurz“) oder 400 ms („lang“). Die Pause nach einem kurzen Bild betrug 1400 ms und 1100 ms nach einem langen Bild, sodass der Abstand zwischen zwei Bildanfängen stets 1500 ms betrug. Die Aufgabe des Probanden bestand darin, bei jedem Bild jeweils so schnell wie möglich per Tastendruck anzuzeigen, ob es sich um eine lange (Taste A) oder eine kurze Bild-darbietung (Taste B) handelt.

Bedingung O: Pro Durchgang wurden entweder nur horizontale oder vertikale Anordnungen gezeigt. Die Bild-darbietung betrug konstant 250 ms, die Pausen zwischen den Bildern 1250 ms. Von Bild zu Bild variierte nur das dargebotene Objekt (Quadrat oder Kreis). Die Aufgabe des Probanden bestand darin, bei jedem Bild jeweils so schnell wie möglich per Tastendruck anzuzeigen, ob es sich um ein Quadrat (Taste A) oder einen Kreis (Taste B) handelt.

Bedingung P: Pro Durchgang wurden entweder nur Quadrate oder Kreise gezeigt. Die Bild-darbietung betrug konstant 250 ms, die Pausen zwischen den Bildern 1250 ms. Von Bild zu Bild variierte nur die dargebotene Anordnung (vertikal oder horizontal). Die Aufgabe des Probanden bestand darin, bei jedem Bild jeweils so schnell wie möglich per Tastendruck anzuzeigen, ob es sich um eine vertikale (Taste A) oder eine horizontale Anordnung (Taste B) handelt.

Datenerhebung

Die Probanden wurden unmittelbar vor dem fMRT-Experiment instruiert. Während der Messung lagen die Probanden auf dem Scannerbett und legten den Zeige- und den Mittelfinger ihrer rechten Hand auf zwei Tasten einer Antwortbox. Um Bewegung zu vermeiden, wurden Arme und Hände der Probanden durch Klettband sorgfältig fixiert. Zusätzlich wurden formfixierende Kissen verwendet, um die Lage der Arme und des Kopfes zu stabilisieren. Die Probanden wurden außerdem durch Ohrstöpsel von Gradientengeräuschen abgeschirmt.

Die Bildgebung erfolgte bei 3 Tesla auf einem Bruker-Medspec-30/100-System mit einer Standard-„bird cage“-Kopfspule. Gemessen wurden 20 axiale Schichten (Messfeld 192 mm, 64 × 64-Pixelmatrix, Schichtdicke 4 mm, Schichtabstand 1 mm) parallel zur AC-PC-Linie. Wir verwendeten eine für BOLD-Kontrast sensitive *Single-shot*-Gradienten-EPI-Sequenz (TE = 30 ms, Flip-Winkel 90°, TR = 2000 ms). Unter Verwendung einer MDEFT-Sequenz (256 × 256-Pixelmatrix) wurde unmittelbar vor der funktionellen Messung für jeden Probanden ein Satz von zweidimensionalen anatomischen Bildern erhoben. Um die spätere Lokalisation der Aktivationen zu verbessern, wurden in einer separaten Sitzung unter Verwendung einer T1-gewichteten

MDEFT-Sequenz außerdem für jeden Probanden hochauflösende dreidimensionale anatomische Bildvolumen des gesamten Gehirns erhoben.

Datenanalyse

Die Datenauswertung erfolgte mit dem Software-Paket LIPSIA [14]. Die funktionellen Daten wurden zunächst durch lineare Korrelation von Bewegungsartefakten bereinigt. Um den Zeitversatz der Schichtaufnahme zu korrigieren, wurde eine Sinc-Interpolation nach dem Nyquist-Shannon-Theorem angewendet. Eine Baselinekorrektur wurde durch einen zeitlichen Hochpassfilter mit einer Cut-off-Frequenz von 1/180 Hz durchgeführt. Die Daten wurden mit einem räumlichen Gauß-Filter von 5,65 mm geglättet. Durch eine starre lineare Registrierung mit sechs Freiheitsgraden (drei Rotationen, drei Translationen) wurden die so vorverarbeiteten funktionellen Datensätze an einem dreidimensionalen stereotaktischen Koordinatenreferenzsystem ausgerichtet. Die Rotations- und Translationsparameter wurden auf Basis der zweidimensionalen anatomischen Schichten aus der experimentellen Sitzung gewonnen, um eine optimale Passung zwischen diesen und den hochauflösenden dreidimensionalen anatomischen Bildern zu erreichen. Hierzu wurde der individuelle MDEFT-Datensatz (160 Schichten, 1 mm Schichtdicke) zunächst am stereotaktischen Talairach-Raum ausgerichtet [15]. Die so gewonnenen Rotations- und Translationsparameter wurden dann durch eine lineare Skalierung auf die Standardgröße des Talairach-Gehirns transformiert. Die modifizierten Parameter wurden schließlich verwendet, um die funktionellen Schichten durch eine trilineare Interpolation zu transformieren, sodass die resultierenden funktionellen Schichten am stereotaktischen System ausgerichtet waren. Schichtabstände wurden auf eine räumliche Auflösung der Daten von 3 × 3 × 3 mm interpoliert.

Die statistische Auswertung basierte auf dem allgemeinen linearen Modell (*general linear model*, GLM) für seriell autokorrelierte Beobachtungen [16–19]. Die Designmatrix wurde mithilfe einer Rechteckfunktion generiert, die mit einer hämodynamischen Antwortfunktion gefaltet wurde. Analysiert wurde die Aktivierung während den acht Stimuli eines gesamten Durchgangs (6 Sekunden). Nur richtig beantwortete Durchgänge gingen in die Analyse ein. Die aus den Messbeobachtungen, der Designmatrix und dem Fehler bestehende Modellgleichung wurde mit einem Gauß-Filter (*full width half maximum* [FWHM] von 4 Sekunden) gefaltet, um der zeitlichen Autokorrelation Rechnung zu tragen [19]. Für jedes Individuum wurden Kontrastbilder erstellt, die die Rohwertdifferenzen zwischen den spezifizierten Bedingungen schätzen. Der anschließende Gruppenvergleich (*Random-effects*-Analyse) erfolgte mittels *t*-Tests für gepaarte Stichproben über alle individuellen Kontrastbilder, die zeigten, ob die beobachteten Bedingungsunterschiede sich signifikant von Null unterschieden [20]. Schließlich wurden die *t*-Werte in *z*-Werte transformiert. Um sich gegen falsch-positive Aktivierungen zu schützen, wurden nur solche Regionen in Betracht gezogen, deren *z*-Wert größer als 3,09 ($p < 0,001$; unkorrigiert) und deren Volumen größer als 405 mm³ (15 gemessene Voxel) war. Alle berichteten Aktivierungen erreichten auf dem Cluster-Level eine statistische Schwelle von $p < 0,05$ (korrigiert für multiple Vergleiche) [21].

Verhaltensdaten

Das Verhalten wurde durch Fehler und Reaktionszeiten gemessen. Hinsichtlich der Fehler ergab die Varianzanalyse mit Messwiederholung auf dem dreistufigen Faktor Reizeigenschaft (Dauer, Objekt, Position) und dem zweistufigen Faktor Ordnung (Zufall, Regel) einen Haupteffekt Reizeigenschaft ($F[1,16] = 5,44$, $p < 0,009$), mit einer Fehlerrate von 4,4% für D, 2,6% für O und 3,2% für P. Es zeigte sich hingegen weder ein Haupteffekt Ordnung (3,8% für Z und 3,3% für R) noch eine signifikante Interaktion zwischen den Faktoren Reizeigenschaft und Ordnung. Hinsichtlich der Reaktionszeiten ergab die gleiche Varianzanalyse einen Haupteffekt Ordnung ($F[1,16] = 15,14$, $p < 0,0013$), mit einer Reaktionszeit von 519 ms für Z und 508 ms für R. Es zeigte sich hingegen weder ein Haupteffekt Reizeigenschaft (504 ms für D, 521 ms für O und 510 ms für P) noch eine signifikante Interaktion zwischen den Faktoren Reizeigenschaft und Ordnung.

Bildgebung

Die direkten Aufgabenkontraste OR-(DR, PR) sowie PR-(DR, OR) zeigten keine signifikanten Aktivierungen im PM. Ebenso zeigten sich keine PM-Effekte für die entsprechenden Kontraste zwischen zufälligen Sequenzen OZ-(DZ, PZ) und PZ-(DZ, OZ). Im Gegensatz dazu ergab der Kontrast DR-(OR, PR) ebenso wie der Kontrast DZ-(OZ, PZ) eine signifikante bilaterale Aktivität im infPMv (Abb. 2). Hypothese 2 wurde damit bestätigt.

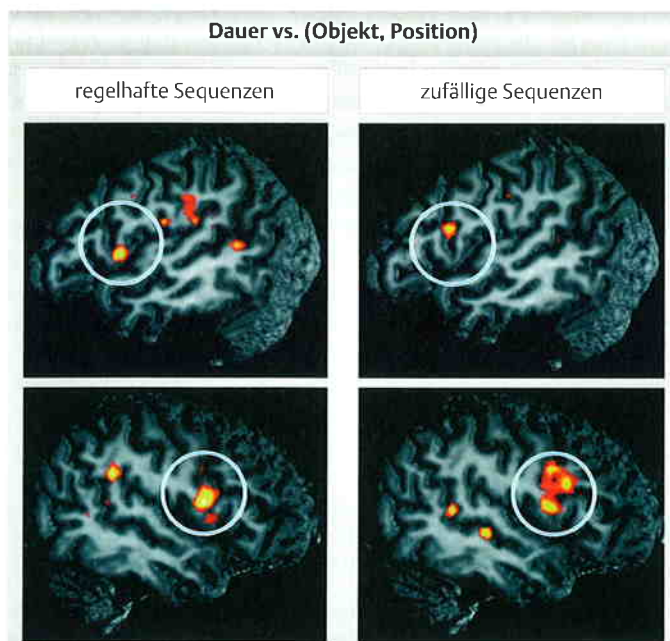


Abb. 2 Gruppengemittelte Z-maps ($n = 17$, statistische Schwelle $z = 3,09$, $p < 0,05$, korrigiert) für die Wahlaufgabe „Dauer“ (D) im Kontrast zu den anderen beiden Bedingungen Objekt (O) und Position (P). Die Talairach-Koordinaten (x/y/z) der maximalen inferior-ventralen prämotorischen Aktivierungen waren $-47/4/6$ (links oben) bzw. $45/6/15$ (links unten) für die sequenziell-regelmäßige Darbietung der Stimuli (Kontrast DR-[OR, PR]) und $-50/9/20$ (rechts oben) bzw. $48/9/12$ (rechts unten) für die sequenziell-zufällige Darbietung (Kontrast DZ-[OZ, PZ]). Weder die vergleichbaren Kontraste der Objektaufgabe noch die der Positionsaufgabe führten zu signifikanten prämotorischen Aktivierungen.

Funktionelle MRT-Studien legen nahe, dass prämotorische Aktivierungen mit der Verarbeitung sowohl pragmatischer als auch dynamischer Stimuluseigenschaften einhergehen. Im Gegensatz zu pragmatischen Eigenschaften, die realen Gegenständen und deren Darstellung zukommen und die Handlungsrelevanz eines Gegenstands beschreiben, können dynamische Eigenschaften auch ganz abstrakten Reizen zukommen und betreffen die Zeitdauer oder die zeitliche Reihenfolge dieser Reize. Die vorliegende fMRT-Studie untersuchte, ob eine sequenziell-reguläre Darbietung von abstrakten Reizen (im Gegensatz zu einer sequenziell-zufälligen) ausreicht, um prämotorische Aktivierung zu erzeugen, auch wenn dabei die dynamische Information selbst für die Aufgabe keine Rolle spielt. Die Ergebnisse zeigten jedoch, dass die Verarbeitung dynamischer Information eine notwendige und hinreichende Voraussetzung für signifikante prämotorische Aktivierung während der Verarbeitung sequenziell dargebotener abstrakter Reize ist. Dies zeigte sich daran, dass weder die sequenziell-reguläre noch die sequenziell-zufällige Darbietung von Objekt- oder Positionswahlaufgaben prämotorische Aktivierungen zur Folge hatten; hingegen gingen beide Darbietungsformen bei der Wahlaufgabe „Dauer“ (D) mit signifikanten Aktivierungen in der für Zeitdauerverarbeitung typischen prämotorischen Region, dem infPMv, einher [1,6].

Die Annahme, dass der PM für die Repräsentation und Verarbeitung von pragmatischen, d.h. potenziell handlungsrelevanten Reizeigenschaften eine zentrale Rolle spielt, stellt ein etabliertes Konzept in der Primatenforschung dar [22]. Evidenz für diese Annahme kommt auch aus der Bildgebung. So zeigten verschiedene Studien, dass das bloße aufmerksame Betrachten von Werkzeugen zu einer Aktivierung desjenigen prämotorischen Feldes führt, das auch für komplexe Greif- und Manipulationsbewegungen relevant ist [23–28]. Diese Aktivierung wird im Sinne einer Repräsentation der pragmatischen Eigenschaften von Werkzeug interpretiert, also der des Werkzeuggebrauchs. Dahinter steht die Auffassung, dass der menschliche PM wie der des nicht humanen Primaten Handlungsabläufe oder „Handlungsideen“ repräsentiert [22], die im Falle des Werkzeuggebrauchs hoch überlernt sind und durch das bloße Betrachten von Werkzeug aktiv werden.

Im Gegensatz dazu leitet sich die Idee, dass derselbe Kortex auch für die Repräsentation bzw. Verarbeitung von dynamischen Reizeigenschaften Relevanz besitzt, aus den eingangs beschriebenen fMRT-Befunden zur Sequenzverarbeitung, aber auch aus Evidenz einer Metaanalyse bildgebender Studien ab [11]. Hierbei zeigt sich, dass für prämotorische Aktivierungen das Stimulusmaterial beliebig abstrakt sein kann, solange die instruierte Aufgabe die Aufmerksamkeit des Probanden auf die dynamischen, also die in der Zeit veränderlichen Aspekte der Stimulation richtet. Das SPT-Paradigma etwa setzt diese Anforderung um, indem Probanden eine sequenziell-reguläre Stimulusabfolge auf potenzielle Sequenzverletzungen hin zu überwachen haben. Hierbei ist der Aufbau einer spezifischen Erwartung entscheidend, die auf dem Einbetten von Stimuli in einen Kontext mit lokalen Übergangsregeln basiert: Folgt Stimulus B stets auf Stimulus A, erwarte ich immer B nachdem ich A wahrgenommen habe.

Zugleich ist die sequenzielle Stimulusdarbietungsform weder eine notwendige noch eine hinreichende Bedingung für prämotorische Aktivierung, wie die vorliegende Studie demonstriert. Sie ist nicht hinreichend, weil die bloße Wahrnehmung sequenziell-regulärer abstrakter Stimuli im Gegensatz zu der sequenziell-zufälligen keine prämotorische Aktivierung zur Folge hat, solange das Beachten lokaler Übergangsregeln nicht Teil der Aufgabe ist. Sie ist zum anderen nicht notwendig, weil sowohl sequenziell-reguläre als auch sequenziell-zufällige Stimuli zu signifikanter PM-Aktivierung führen, solange Intervalleigenschaften dieser Stimuli zu beachten sind. Für das Verständnis dieses Effekts ist ein Unterschied zwischen Objekt-, Positions- und Dauereigenschaften von zentraler Bedeutung: Im Gegensatz zu Objekt- und Positionseigenschaften müssen Zeitdauereigenschaften nicht in Sequenzen eingebunden werden, sondern sind von sich aus bereits dynamisch. Die vorliegende Studie bestätigt also die Annahme, dass die Beachtung dynamischer Reizeigenschaften auch dann eine hinreichende Bedingung für prämotorische Aktivierung ist, wenn diese dynamischen Reizeigenschaften nicht durch sequenziellen Kontext erzeugt werden.

Die prämotorische Beteiligung an der Verarbeitung pragmatischer und dynamischer Reizeigenschaften kann sehr gut mit der klassischen Auffassung in Einklang gebracht werden, dass der PM für die Vorbereitung von Bewegung und Handlung relevant ist [29]. So wie pragmatische Reizeigenschaften adäquate Handlungsmuster aktivieren, erfordern dynamische ganz besonders eine erhöhte Bereitschaft zur adäquaten Reaktion bzw. Handlung. Zugleich verdeutlicht die Tatsache, dass eine prämotorische Aktivierung bei der Beachtung dynamischer Eigenschaften in Abwesenheit von Handlungserfordernissen stattfindet, dass man hier nicht von einer „impliziten Handlungsvorbereitung“ ausgehen kann. Vielmehr muss man in Betracht ziehen, dass die Mehrzahl der Neurone im PM des nicht humanen Primaten komplexe bzw. hoch komplexe sensorische Antwortmuster zeigen und nicht einfach „motorische“ Neurone im klassischen Sinne sind. Fadiga u. Mitarb. [22] interpretieren dieses neuronale Verhaltensprofil im Sinne eines im PM repräsentierten Vokabulars von „Handlungsideen“, die sich sowohl internal, d.h. durch Handlungsplanung, als auch external, d.h. durch entsprechende Umweltreize, anregen lassen. Es bleibt bisher Gegenstand von Spekulationen, wie solche Handlungsrepräsentationen aussehen könnten. Eine attraktive Möglichkeit ist diejenige einer Sequenz der invarianten Zwischenziele, die in jeder erfolgreichen Handlung erreicht werden müssen [30]. Diese Zwischenziele wiederum könnten als Handlungseffekte, also perzeptive und propriozeptive Reize, repräsentiert sein, wie auch aktuelle experimentalspsychologische Modelle implizieren [31]. Vor diesem Hintergrund ist eine plausible Arbeitshypothese, dass der humane PM auf das Beachten abstrakt-dynamischer Eigenschaften der Umwelt anspricht, weil prämotorische Neurone von ihrem Verhaltensprofil her eine Basis für Repräsentationen dynamischer Ereignisse bieten. Dies können perzeptive und propriozeptive Ereignissequenzen sein, die die Basis sowohl für perzeptuelle Prädiktion (abstrakter Reize) als auch für motorische Planung bilden.

Funktionelle Modelle des Frontallappens implizieren eine solch starke repräsentative Kopplung zwischen perzeptueller Prädiktion und motorischer Planung. Demnach ist der Frontallappen

als Sitz serieller Handlungsprogramme oder eines prospektiven Gedächtnisses maßgeblich an der sequenziellen Organisation von Verhalten beteiligt [32]. Dieses Konzept wird neuerdings in Form der Idee eines Kontextmodells (*context model*) wieder aufgegriffen. Huettel u. Mitarb. [13] erweiterten dabei die Annahme, dass insbesondere präfrontale Areale in der Verarbeitung bzw. Repräsentation globaler Stimuluskontexte (wie etwa probabilistische) eine Rolle spielen, um die Annahme, dass sie auch der Verarbeitung lokaler Kontexte zugrunde liegen. Als neurales Korrelat für die Verletzung lokaler Übergangsregeln bzw. Kontexte berichten die Autoren ein Areal am Übergang zwischen dem präfrontalen und dem prämotorischen Kortex, und zwar sowohl auf der lateralen Konvexität als auch in der Medianwand. Es bleibt jedoch unklar, inwieweit diese Areale tatsächlich dem PFC zuzuschreiben sind, noch dazu wenn man bedenkt, dass das direkt angrenzende oder überlappende Netzwerk aus PM und SMA für die Repräsentation von Sequenzen eine Rolle spielen. Die Auswertung von Huettel u. Mitarb. zielt außerdem auf die Verletzung einer etablierten Erwartung ab, nicht aber auf die Phase der Aufgabe, in der sich ein Kontextmodell etabliert (wie in unserer vorliegenden Studie). Wie auch Ivry u. Knight [33] in ihrem Kommentar zu Huettel u. Mitarb. darlegen, bleibt weiterhin unklar, was genau die dort berichtete Aktivierung widerspiegelt: die Repräsentation eines Kurzzeitgedächtnisses für sequenziellen Kontext, die Detektion von Neuheit bzw. Andersartigkeit oder die aktive Generierung expliziter Erwartung kommender Reizergebnisse.

Für die Befunde der aktuellen Studie kann ausgeschlossen werden, dass die prämotorischen Aktivierungen für die D-Wahlaufgabe die Detektion von Neuheit widerspiegeln. Außerdem legt zum einen die vergleichbare Aktivität für sequenziell-zufällige und sequenziell-reguläre Dauerabfolgen (Rhythmen), zum anderen die nicht kontextbezogene Aufgabenstellung nahe, dass auch ein Kurzzeitgedächtnis für sequenziellen Kontext die hier auftretenden Effekte nicht adäquat beschreibt. Mit unseren Befunden und dem experimentellen Design vereinbar erscheint hingegen die Hypothese, dass die lateralen prämotorischen Aktivierungen eine explizite Erwartung kommender Reizergebnisse reflektieren.

Literatur

- ¹ Schubotz RI, Cramon DY von. Functional organization of the lateral premotor cortex: fMRI reveals different regions activated by anticipation of object properties, location and speed. *Cogn Brain Res* 2001; 11: 97–112
- ² Schubotz RI, Cramon DY von. Interval and ordinal properties of sequences are associated with distinct premotor areas. *Cerebral Cortex* 2001; 11: 210–222
- ³ Schubotz RI, Cramon DY von. Predicting perceptual events activates corresponding motor schemes in lateral premotor cortex: an fMRI study. *NeuroImage* 2002; 15: 787–796
- ⁴ Schubotz RI, Cramon DY von. A blueprint for target motion: fMRI reveals perceptual complexity to modulate a premotor-parietal network. *NeuroImage* 2002; 16: 920–935
- ⁵ Schubotz RI, Cramon DY von. Dynamic patterns makes the premotor cortex interested in objects: Influence of stimulus and task revealed by fMRI. *Cogn Brain Res* 2002; 14: 357–369
- ⁶ Schubotz RI, Cramon DY von, Lohmann G. Auditory what, where, and when: A sensory somatotopy in lateral premotor cortex. *NeuroImage* 2003; 20: 173–185

- ⁷ Schubotz RI, Cramon DY von. Sequences of abstract non-biological stimuli share ventral premotor cortex with action observation and imagery. *J NeuroSci* 2004; 24 (24): 5467–5474
- ⁸ Wolfensteller U, Schubotz RI, Cramon DY von. „What“ becoming „Where“: fMRI evidence for pragmatic relevance driving premotor cortex. *J NeuroSci* 2004; 24 (46): 10431–10439
- ⁹ Schubotz RI, Sakreida K, Tittgemeyer M, Cramon DY von. Motor areas beyond motor performance: Deficits in sensory prediction following ventrolateral premotor lesions. *Neuropsychol* 2004; 18 (4): 638–645
- ¹⁰ Rizzolatti G, Fogassi L, Gallese V. Motor and cognitive functions of the ventral premotor cortex. *Curr Opin Neurobiol* 2002; 12 (2): 149–154
- ¹¹ Schubotz RI, Cramon DY von. Functional-anatomical concepts on human premotor cortex: Evidence from fMRI and PET studies. *NeuroImage* 2003; 20: S120–S131
- ¹² Schubotz RI. Instruction differentiates the processing of temporal and spatial sequential patterns: Evidence from slow wave activity in humans. *Neurosci Lett* 1999; 265: 1–4
- ¹³ Huettel SA, Mack PB, McCarthy G. Perceiving patterns in random series: dynamic processing of sequence in prefrontal cortex. *Nat Neurosci* 2002; 5 (5): 485–490
- ¹⁴ Lohmann G, Mueller K, Bosch V, Mentzel H, Hessler S, Chen L, Zysset S, Cramon DY von. Lipsia – A new software system for the evaluation of functional magnetic resonance images of the human brain. *Comp Med Imag Graph* 2001; 25: 449–457
- ¹⁵ Talairach J, Tournoux P. Co-planar Stereotaxis Atlas of the Human Brain. New York: Thieme, 1988
- ¹⁶ Friston KJ. Statistical parametric mapping. In: Thatcher RW, Hallett M, Zeffiro T, John ER, Huerta M (eds): *Functional Neuroimaging*. San Diego: Academic Press, 1994: 79–93
- ¹⁷ Friston KJ, Holmes AP, Poline JB, Grasby BJ, Williams CR, Frackowiak RSJ, Turner R. Analysis of MRI time-series revisited. *NeuroImage* 1995; 2: 45–53
- ¹⁸ Friston KJ, Holmes AP, Worsley KJ, Poline JP, Frith CD, Frackowiak RSJ. Statistical parametric maps in functional imaging: A general linear approach. *Hum Brain Mapp* 1995; 2: 189–210
- ¹⁹ Worsley KJ, Friston KJ. Analysis of fMRI time-series revisited – again. *NeuroImage* 1995; 2: 173–181
- ²⁰ Holmes AP, Friston KJ. Generalisability, random effects and population inference. *NeuroImage* 1998; 7: 754
- ²¹ Worsley KJ, Marrett S, Neelin P, Vandal AC, Friston KJ, Evans AC. A unified statistical approach for determining significant signals in images of cerebral activation. *Hum Brain Mapp* 1996; 4: 58–73
- ²² Fadiga L, Fogassi L, Gallese V, Rizzolatti G. Visuomotor neurons: ambiguity of the discharge or „motor“ perception? *Int J Psychophysiol* 2000; 35 (2–3): 165–177
- ²³ Martin A, Haxby JV, Lalonde FM, Wiggs CL, Ungerleider LG. Discrete cortical regions associated with knowledge of color and knowledge of action. *Science* 1995; 270 (5233): 102–105
- ²⁴ Martin A, Wiggs CL, Ungerleider LG, Haxby JV. Neural correlates of category-specific knowledge. *Nature* 1996; 379 (6566): 649–652
- ²⁵ Grafton ST, Fadiga L, Arbib MA, Rizzolatti G. Premotor cortex activation during observation and naming of familiar tools. *NeuroImage* 1997; 6 (4): 231–236
- ²⁶ Chao LL, Martin A. Representation of manipulable man-made objects in the dorsal stream. *NeuroImage* 2000; 12 (4): 478–484
- ²⁷ Martin A, Chao LL. Semantic memory and the brain: structure and processes. *Curr Opin Neurobiol* 2001; 11 (2): 194–201
- ²⁸ Handy TC, Grafton ST, Shroff NM, Ketay S, Gazzaniga MS. Graspable objects grab attention when the potential for action is recognized. *Nat Neurosci* 2003; 6 (4): 421–427
- ²⁹ Wise S. The primate premotor cortex: past, present, and preparatory. *Annu Rev Neurosci* 1985; 8: 1–19
- ³⁰ Byrne RW, Russon AE. Learning by imitation: a hierarchical approach. *Behav Brain Sci* 1998; 21 (5): 667–721
- ³¹ Hommel B, Müsseler J, Aschersleben G, Prinz W. The Theory of Event Coding (TEC): a framework for perception and action planning. *Behav Brain Sci* 2001; 24 (5): 849–937
- ³² Ingvar DH. Memory of the future: An essay on the temporal organization of conscious awareness. *Hum Neurobiol* 1985; 4: 127–136
- ³³ Ivry R, Knight RT. Making order from chaos: the misguided frontal lobe. *Nat Neurosci* 2002; 5 (5): 394–396

Hyperintensität im Splenium corporis callosi von Patienten mit Epilepsie

S. Evers
C. Kellinghaus
F. Bösebeck

Hyperintensity in the Splenium of Patients with Epilepsy

Fallbericht

MRT-Auffälligkeiten im Splenium des Corpus callosum von Patienten mit Epilepsie sind in der Literatur des öfteren beschrieben worden. Bis vor kurzem war ungeklärt, welche Faktoren zu diesen MRT-Auffälligkeiten beitragen. Inzwischen ist bekannt, dass insbesondere Antiepileptika und akute epileptische Anfälle zu solchen reversiblen Signalveränderungen führen können.

Ein 50-jähriger Patient stellte sich erstmals in unserer Ambulanz vor, da er seit dem 9. Lebensjahr an komplex-fokalen Anfällen litt. Daraufhin wurden diese Anfälle in unserer Klinik videoenzephalographisch als Frontallappenepilepsie rechts mit hypermotorischen Anfällen gesichert. Pathophysiologisch konnte in einer auswärtigen MRT-Aufnahme eine fokale kortikale Dysplasie rechts frontomedial als zugrunde liegende Läsion diagnostiziert werden. Unter der früheren Medikation mit zuerst Phenytoin 400 mg/d und dann Carbamazepin 1200 mg/d (jeweils in Monotherapie) war der Patient nicht anfallsfrei, es kam zu ca. zehn Anfällen pro Woche. Eine Höherdosierung war wegen Nebenwirkungen jeweils nicht möglich. Auch eine Kombination erbrachte keine besser Anfallsreduzierung.

Mit dieser Medikation (Carbamazepin 1200 mg/d und Phenytoin 400 mg/d) stellte sich der Patient in unserer Ambulanz vor. Eine MRT-Aufnahme zur Eingrenzung der Läsion im rechten frontomedialen Kortex zeigte dann eine bislang nicht beschriebene Signalanhebung im Splenium des Corpus callosum (vgl. Abb. 1). Wegen der nachgewiesenen Therapieresistenz wurden Phenytoin und Carbamazepin abgesetzt, zeitgleich wurde Oxcarbazepin aufdosiert, wobei die sichere Nebenwirkungsgrenze bei die-

sem Patienten bei 2400 mg/d lag. Hierunter kam es zu keiner befriedigenden Reduzierung der Anfallsfrequenz. Daraufhin wurde Levetiracetam zusätzlich gegeben in einer Dosis von 2500 mg/d. Unter dieser kombinierten antiepileptischen Medikation sank die Attackenfrequenz um ca. 50%. Die Möglichkeit eines epilepsiechirurgischen Eingriffs wurde als weitere therapeutische Perspektive erläutert.

In der wissenschaftlichen Literatur gibt es eine Reihe von Fallbeschreibungen, die reversible Signalanhebungen im Splenium des Corpus callosum unter Einfluss von Antiepileptika berichten [1–6]. Die Läsion kann auch bei Patienten auftreten, die Antiepileptika nicht wegen einer Epilepsie, sondern z. B. wegen einer Depressionen erhalten [5].

Am häufigsten wurden diese Signalanhebungen unter Carbamazepin berichtet [6], aber auch unter Phenytoin und Vigabatrin [1]. In anderen Berichten wurde jedoch ein Zusammenhang mit akuten epileptischen Anfällen postuliert [7,8]. In einigen Fällen konnten keine auslösenden Faktoren für die bisher immer reversible Signalanhebung ausgemacht werden [2]. In keinem Fall zeigten die Läsionen eine Kontrastmittelaufnahme, jedoch konnte in einigen Fällen ein zytotoxisches Ödem in der diffusionsgewichteten Sequenz nachgewiesen werden [5,8].

Darüber hinaus sind isolierte Signalanhebungen im Splenium des Corpus callosum auch als Ausdruck einer Enzephalitis ohne Epilepsie beschrieben worden. In einer Fallserie von 15 Patienten mit solchen reversiblen Auffälligkeiten zeigten 12 kognitive Störungen und 8 im Verlauf epileptische Anfälle, nur 3 nahmen Antiepileptika zum Zeitpunkt der MRT-Diagnose ein [9].

Institutsangaben

Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universitätsklinikum Münster

Korrespondenzadresse

PD Dr. Dr. Stefan Evers · Klinik und Poliklinik für Neurologie · Universitätsklinikum Münster · Albert-Schweitzer-Straße 33 · 48129 Münster · E-mail: everss@uni-muenster.de

Bibliografie

Klin Neurophysiol 2005; 36: 36–37 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
DOI 10.1055/s-2004-834669
ISSN 1434-0275