

Dissertation
Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

An der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

Aus der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie
Klinische Medizin der Medizinischen Fakultät
Universität des Saarlandes, Homburg/Saar

Leiter: Prof. Dr. med. Wolfgang Reith

Einfluss des Umlernens bekannter, feinmotorischer Fertigkeiten auf
Hirnfunktion und Hirnstruktur:
Training des Linksschreibens

vorgelegt von
Maria Therese Kienle

Widmung
meinen Eltern
und
meiner Patentante
Dr. rer. nat. Gerda Kramer

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	viii
Tabellenverzeichnis	ix
1 Zusammenfassung/Summary	1
2 Einleitung	3
2.1 Bezugnahme auf Aspekte heutiger Forschung	3
2.2 Gehirnadaptivität beim Lernen	5
2.3 Feinmotorische Fertigkeiten und ihre Bedeutung	6
2.3.1 Händigkeit	8
2.3.2 Neuroanatomische Zusammenhänge des Schreibens . .	9
2.4 Hypothesen	14
2.4.1 Funktion	14
2.4.2 Struktur	15
2.4.3 Parallele Plastizität	16
3 Material und Methode	17
3.1 Probanden	17
3.2 Versuchsablauf	18
3.2.1 Phasen	18
3.2.2 Vorbereitung	19
3.2.3 Versuchsaufbau	19
3.3 Die funktionelle MRT	20
3.3.1 Sequenzen	21
3.4 Die strukturelle MRT	21
3.4.1 Sequenzen	22
3.5 Datenverarbeitung und Statistische Methoden	23

3.5.1	Slice time correction	23
3.5.2	Motion correction	24
3.5.3	Normalization	24
3.5.4	Smoothing	25
4	Ergebnisse	27
4.1	Funktionelle MRT	27
4.1.1	Links versus Rechts	28
4.1.2	Vorher versus Nachher	30
4.1.3	Nachher versus Vorher	31
4.2	Strukturelle MRT	31
4.2.1	Beziehung zwischen struktureller Veränderung und individueller Trainingszeit	31
4.2.2	Graue Substanz Zunahme Nachher versus Vorher mit Trainingszeit	32
4.2.3	Graue Substanz Abnahme Nachher versus Vorher mit Trainingszeit	33
4.2.4	Weißer Substanz Zunahme Nachher versus Vorher mit Trainingszeit	33
4.2.5	Weißer Substanz Abnahme Vorher versus Nachher mit Trainingszeit	35
5	Diskussion	39
5.1	Das Probanden-Kollektiv	39
5.1.1	Kollektivgröße und Aussagestärke	39
5.1.2	Variabilität der Übungszeit	40
5.1.3	Verhältnis Männer zu Frauen	40
5.1.4	EHI und Händigkeitbestimmung	41
5.2	Methodik der „funktionellen MRT“	42
5.3	Methodik der „strukturellen MRT“	43
5.4	Funktionelle MRT-Ergebnisse	44
5.4.1	Zusammenfassend Bewertung	45
5.5	Strukturelle MRT-Ergebnisse	47
5.5.1	Beziehung zwischen struktureller Plastizität und individueller Trainingszeit	47
5.5.2	Veränderung grauer Substanz mit Trainingszeit	47
5.5.3	Veränderung der Weißen Substanz	50

5.5.4	Zusammenfassende Bewertung	53
5.6	Parallele Plastizität	54
5.6.1	Vorher: Funktionelle Veränderung mit Abnahme grauer Substanz	55
5.6.2	Nachher: graue Substanz Abnahme mit weißer Substanz Zunahme	57
5.6.3	Nachher: Funktionelle Veränderung mit Zunahme grauer Substanz	58
6	Schlussfolgerung und Ausblick	61
	Literaturverzeichnis	74
A	Dank	77
B	Publikationen	79
C	Lebenslauf	81

Abbildungsverzeichnis

2.1	Verschaltungsmuster der Basalganglien übernommen aus Neuroanatomie Trepel (2008)	13
4.1	Aktivierungsmuster im Rechtshänder, während er mit Links schreibt.	28
4.2	<i>Hirnaktivierungen beim Linksschreiben vor der Umlernphase im Untrainierten.</i>	28
4.3	<i>Hirnaktivierung nach dem Umlernen im Vergleich zu vorher.</i>	28
4.4	Anatomische Veränderung (y-Achse) als Funktion der individuellen Übungszeit in Minuten (x-Achse) Spearman test correlation coefficient $\rho = 0,877$, auf einem Signifikanzniveau von $p < 0,00005$	32
4.5	a) und b): Darstellung der Zunahme Grauer Substanz im rechten Hippocampus nach dem Umlernen mit Trainingszeit.	33
4.6	Strukturelle Abnahme innerhalb Grauer Substanz der BA 6 nach dem Umlernen mit Trainingszeit.	34
4.7	„Weiße Substanz-Zunahme nach dem Umlernen in der BA 6.“	34
4.8	a) und b) „Graue Substanz-Abnahme“ nach dem Umlernen in der BA 6 rechts und links.	34
4.9	a) und b): „Weiße Substanz- Zunahme“ in der BA 6 beidseits nach dem Umlernen.	34
4.10	„Abnahme innerhalb Weißer Substanz“ in dem Vergleich „Vorher versus Nachher“.	36
5.1	Darstellung der funktionellen Mehraktivierung (blau) mit Abnahme grauer Substanz (rot) vor dem Umlernen	55

5.2	Darstellung der strukturellen Veränderung über BA 6 nach dem Umlernen: graue Substanz Abnahme (rot) mit weißer Substanz Zunahme (grün), Überlappungsbereiche gelb. . . .	56
5.3	Darstellung der Zunahme grauer Substanz (rot) mit der funktionellen Mehraktivierung (blau) nach dem Umlernen. . . .	57
5.4	Darstellung der Zunahme grauer Substanz (rot) mit funktioneller Mehraktivierung (blau) dem Umlernen.	59
6.1	Schematische Darstellung funktioneller und struktureller Veränderung	63

Tabellenverzeichnis

3.1	A-Paradigma: Gesamtzeit der Messung: 26,5 Minuten.	18
3.2	Umlern-Phase: Jedem Teilnehmer wurde ein Trainingsblock ausgehändigt. Auf diesem waren sämtliche Schreibübungen mit der linken Hand festzuhalten, ebenso die Übungszeit (in Minuten) mit Datum.	18
3.3	B-Paradigma: Gesamtzeit der Messung: 26,5 Minuten.	18
4.1	Statistik: Hirnaktivierungen beim Linksschreiben im Rechts- händer.	29
4.2	Statistik: Hirnaktivierung vor dem Umlernen im Vergleich zu nachher.	30
4.3	Statistik: Zusammenfassung der Aktivierungen nach der Umlern- Phase im Vergleich zu vorher.	30
4.4	Statistik: „Graue Substanz Zunahme“ im rechten Hippocam- pus nach dem Umlernen mit Trainingszeit.	32
4.5	Statistik: „Graue Substanz Abnahme“ nach dem Umlernen in der BA 6 beidseits.	35
4.6	Statistik: „Weiße Substanz-Zunahme“ nach dem Umlernen in der BA 6 beidseits.	35
4.7	Statistik: „Abnahme Weißer Substanz“ in dem Vergleich Vor- her versus Nachher.	37

Kapitel 1

Zusammenfassung/Summary

Zusammenfassung

Die vorliegende Studie untersucht die Hirnfunktion und Hirnstruktur vor und nach dem Umlernen des Schreibens von rechts auf links im Rechtshänder. Die Auswirkungen auf das Gehirn welche durch das Umlernen einer „wohl-bekanntes“, feinmotorischen Fertigkeit ausgelöst werden sind bisher noch nicht untersucht.

Probanden dieser Studie sind 19 gesunde Rechtshänder. Die Methodik der funktionelle MRT wird eingesetzt um die Hirnaktivierungen als Antwort auf die motorische Aufgabe darzustellen. Strukturelle Daten werden mittels VBM errechnet.

In den funktionellen Ergebnissen zeigt sich, dass vor der Umlernphase die prä-SMA vermehrt aktiviert ist. Nach der Umlernphase findet sich ein signifikanter Aktivierungsfokus im linken Kleinhirn wieder. In den strukturellen Ergebnissen stellt sich nach dem Umlernen eine verminderte Konzentration innerhalb der grauen Substanz in der bilateralen BA 6 dar. Gleichzeitig findet sich eine Zunahme weißer Substanz in der BA 6 beider Hemisphären wieder.

Insgesamt zeigen die funktionellen Daten ein klares Verhaltensmuster auf. Vor dem Umlernen findet sich Aktivierung über der prä-SMA, die als prä-motorisches Zentrum für die bewusste Planung des Schreibens zuständig ist. Nach der Umlernphase hat sich der Aktivierungsfokus in das linke Cerebellum verlagert, das bekanntlich für die motorische Koordination in der Routine verantwortlich ist. Die synchrone, parallele Plastizität der BA 6

interpretieren wir als Transformation grauer Substanz in benachbarte weiße Substanz, hervorgerufen durch den Umlernprozess. Es werden zwei mögliche Schlussfolgerungen zur Bilateralität gezogen: 1) Schreiben involviert beide Hände was sich in der strukturellen Veränderung widerspiegelt 2) Umlernen induziert assoziative Verbindungen im Gehirn um motorische Information zwischen beiden Hemisphären auszutauschen, aufgezeigt durch die Umformierung und Reorganisation von grauer in weiße Substanz.

Summary

The present study examines the adult brains function and structure before and after retraining hand writing from right to left. So far, the impact on the brain induced by a retraining-process of a well-known motor skill had not been investigated, yet.

19 healthy right-handers were retrained. fMRI was used to characterize patterns of cortical activation in response to the motor task. Structural data were acquired by means of VBM.

The functional data showed evidence of increased pre-SMA activation before the retraining-phase. After retraining brain activity occurred in the left cerebellum. Surprisingly, we found a parallel structural plasticity of grey and white matter in the BA 6 of both hemispheres after retraining. A significant decrease of the grey matter BA 6 was observed parallel to an increase of the white matter BA 6.

We conclude a simple functional pattern. This is reflected by a shift of brain activation from the pre-SMA, associated with the conscious state of performance, to the cerebellum- which in turn is responsible for motor-coordination in routine. We interpret the synchronous, parallel plasticity of the BA6 as a transformation from grey- into adjacent white matter induced by the retraining-process. Concerning the bilaterality two conclusions could be drawn: 1) writing involves both hands which is reflected in structural changes of both hemispheres 2) retraining induces associative activity in the brain, exchanging motor information between both hemispheres, indicated by the reorganization of the brains grey and white matter formation.

Kapitel 2

Einleitung

Dieses Kapitel soll in die Thematik der vorliegenden Studie einführen. In Anlehnung an den aktuellen Stand der Forschung zu neuroplastischen Lernprozessen wird auf die Relevanz der vorliegenden Studie Bezug genommen.

Es wird auf Fähigkeit des Gehirns eingegangen „neu“ zu lernen und auch auf die Gründe warum es interessant erscheint eine „bekannte“ Fertigkeit wie das Schreiben, umzulernen.

Darüber hinaus wird in diesem Kapitel auf feinmotorische Fertigkeiten im Allgemeinen sowie auf Aspekte der Händigkeit eingegangen. Zum besseren Verständnis des Schreibens auf einer neuroanatomischen Ebene sind die Hirnareale, welche für motorische Abläufe mit verantwortlich sind, in ihrer Aufgabe und Funktion aufgeführt.

Zuletzt werden die Hypothesen welche uns zur Aufnahme dieser Studie bewogen haben vorgestellt.

2.1 Bezugnahme auf Aspekte heutiger Forschung

Seit einigen Jahren steht der Wunsch nach Aufklärung der komplexen cerebral- motorischen Lernprozesse im Blickpunkt moderner Forschung. Zahlreiche Studien zu elementaren, für Forschungszwecke neu erlernten, motorischen Aufgaben wurden durchgeführt. Häufig wurden dem Probanden Übungen mit sequentieller Finger-Opposition, Ballrotation, Mouseclick bzw. Keyboard-Eingaben eintrainiert. Untersuchungen mit derartigen Übungen gewährten fundamentale Einblicke in die Grundlagen motorischer, neuronaler Verhaltensweisen in Bezug auf Repräsentation, Aktivierungsmuster, kor-

tikale Plastizität und Struktur. Trotzdem sind viele dieser Vorgänge noch immer nicht vollständig verstanden und abgeklärt.

Mit dieser Studie soll ein weiterer Schritt in Richtung Verständnis kortikaler Verhaltensweisen getan werden, indem wir unseren Fokus auf das Umlernen einer „wohl-bekannt“ feinmotorischen Aufgabe richten. Schreiben spielt eine essentielle Rolle in jeglicher Form des heutigen Alltagslebens. Unsere Aufmerksamkeit richtet sich auf das Schreiben als motorische Aufgabe, da diese im Alltag konsequent nur mit der einen Hand ausgeführt wird. Ganz besonders interessant ist daher die Frage welche Auswirkung das Umlernen auf die andere Hand im Gehirn des erwachsenen Rechtshänders hervorrufen könnte.

Die Annahme, das Gehirn sei nach Abschluss seines Wachstums in Kindheit und Jugend ein in seiner Struktur und Anatomie bereits weitgehend festgelegtes Organ, gerät durch die intensivierete Forschung und durch neue und verfeinerte Untersuchungstechniken immer mehr ins Wanken. Nachdem durch die Methode der funktionellen Kernspintomographie (fMRT) Aktivierungen im Gehirn bildhaft dargestellt werden konnten, dauerte es nicht lange, bis Forscher auf das Phänomen der funktionellen Plastizität stießen, welches bekanntlich (Doyon & Benali, 2005, Floyer-Lea & Matthews, 2005, Hashimoto & Sakai, 2004, Klöppel *et al.*, 2007) auf unterschiedliche Weise dargestellt werden kann.

Wesentlich aktueller ist jedoch die Forschung in Bezug auf eine morphologische, strukturelle Plastizität. Die Fragestellung in wie weit sich das Gehirn in dieser Hinsicht auch noch im Erwachsenenalter verändern kann wird in letzter Zeit immer häufiger diskutiert. Im Jahr 2000 tat sich durch (Ashburner & Friston, 2000) und seine wegweisenden Veröffentlichungen zur Methodik der Voxel Based Morphometry (VBM) ein neuer Weg für die Forschung auf, um die Gesetzmäßigkeiten struktureller Plastizität weiter abzuklären. Frühere Sichtweisen verändern sich in letzter Zeit immer deutlicher in Richtung einer neuer Offenheit. Auch gegenüber der Annahme, dass das Gehirn ein sich funktionell ständig veränderndes, und darüber hinaus auch anatomisch und morphologisch plastisches Organ, ist.

2.2 Gehirnadaptivität beim Lernen

Vergegenwärtigt man sich diese neuen Erkenntnisansätze funktioneller und struktureller Neuroplastizität in dem Bewusstsein, dass das Gehirn das Zentrum der Steuerung des menschlichen Körpers ist, könnte auf zunehmend größere Fortschritte in der Zukunft der Medizin und der Rehabilitation gehofft werden. Hinsichtlich der Funktionsanpassung im motorischen System wird grundsätzlich unterschieden, ob das Gehirn eine neue Aufgabe bewältigt (Lernprozess) oder ob es versucht nach einer peripheren oder zentralen Schädigung funktionelle Behinderungen zu überwinden.

Es wird davon ausgegangen, dass für beide Prozesse ähnliche neuronale Mechanismen verantwortlich sind (Karnath & Thier, 2006). Untersuchungen an Affen zeigten 1984 erstmals eine solche funktionelle Plastizität auf, indem man nach Amputation des Mittelfingers feststellte, dass sich drei Monate später die benachbart-repräsentierten Finger in das ausgefallene Feld des Mittelfingers ausdehnten (Mezernich *et al.*, 1984). Umgekehrtes gehört zum Alltag der neurologischen Klinik: Patienten, welche z. B. einen Schlaganfall mit Hemiparese hatten, können sich durch motorisches Training weitgehend erholen indem benachbarte Areale der Infarktzone aktiviert werden. Somit lernen diese angrenzenden Gebiete die Funktion des ausgefallenen Areals mit zu übernehmen.

In den letzten Jahren wurde auf diesem Gebiet eine intensive Forschung betrieben, um die relevanten Mechanismen neuronaler Reorganisation und Plastizität besser zu verstehen. Mit Hilfe bildgebender Verfahren ist es uns heute möglich am Menschen Hirnforschung zu betreiben, denn am lebenden Menschen können aus Gründen der Ethik so gut wie keine invasiv-operativen Eingriffe am ZNS zu Forschungszwecken durchgeführt werden. Die Stellung der Hirnforschung bleibt brisant, weil ihre Ergebnisse sich nach wie vor stark auf Tierversuche abstützen müssen. Nur durch ein umfassendes Verständnis zerebraler Prozesse könnte sich auch in der Therapie eine Möglichkeit auftun um auf zellulär-neuronaler Ebene gezielt einzuwirken.

Die vorliegende Studie könnte ein wichtiger Beitrag zu einem umfassenderen Verständnis neuronaler Verhaltensweisen und Lernprozesse führen. Wachsende Möglichkeiten zur individuellen Prognosestellung und Erstellung von Rehabilitationsprogrammen nach Hirnschädigung jeglicher Art (Trauma, Apoplex, Tumor, Blutung, operative Eingriffen etc.) könnten sich für die Zukunft ergeben.

2.3 Feinmotorische Fertigkeiten und ihre Bedeutung

Das Schreiben steht im Zentrum dieser Arbeit und ist nicht nur ein brisantes Thema, da das Erlernen dieser Fertigkeit essentieller Bestandteil jeder kultivierten Gesellschaft ist, sondern auch mit seiner Komplexität neurologisch feinmotorisch ablaufender Prozesse ein vielfältiges Forschungsspektrum darstellt. Es umfasst einen Bewegungsablauf, der auf einem in hohem Maße fein abgestimmten Zusammenspiel zwischen Nervensystem und Hand- bzw. Armmuskeln beruht. Zum umfassenderen Verständnis soll an dieser Stelle auf die Bedeutung handmotorischer Fertigkeiten eingegangen werden.

Eine treibende Kraft menschlicher Evolution ist sicherlich die Weiterentwicklung feinmotorischer Leistungen. Diese zieht sich vom Gebrauch einfachster Werkzeuge und Waffen, in frühen Anfängen menschlicher Entwicklung, über den Bau von Häusern, Städten, Kathedralen bis hin zu höchster Kultivierung feinmotorischer Geschicklichkeit in der Kunst (Mittelalter, Renaissance, etc) in Malerei, Bildhauerei und beim Spiel von Musikinstrumenten. Nicht zuletzt sind spezielle Fachgebiete der modernen Medizin, wie z.B. die Allgemeinchirurgie, Unfallchirurgie, plastische Chirurgie und Neurochirurgie zu nennen, die größte Leistungen an Geschick und Können, kombiniert mit räumlichem Vorstellungsvermögen und Handhabung von komplizierten technischen Apparaturen beinhaltet.

Der Gebrauch der Hände ist für den Menschen und sein Leben von derart zentraler Bedeutung, dass sie in Form von Begriffen sogar bis in die Umgangssprache Einzug gehalten hat. Wir „bekommen eine Situation in den Griff“, jemand hat nicht „begriffen“ oder ist sogar „schwer von Begriff“ wenn er nicht verstanden hat. Der Patient geht zu einem Arzt in „Behandlung“ etc.

Dass handmotorische Leistungen in der heutigen Forschung oft eine zentrale Rolle spielen, kann dadurch gerechtfertigt werden, dass viele Rahmenbedingungen (geometrisch, mechanisch und anatomisch) welche Handbewegung und das Schreiben insgesamt bestimmen, auch für andere motorische Leistungen, wie z.B. Stand- und Gangkontrolle, gelten (Karnath & Thier, 2006). Betrachtet man den einfachen Vorgang einer Handbewegung mit dem Ziel, ein Objekt zu ergreifen, dann müssen, ausgehend vom kartesischen Koordinatensystem bereits drei Variable (x , y und z - Achse) der Bewegung zu

deren Beschreibung dienen. Zusätzlich werden drei Variable benötigt, welche die Orientierung des Objektes auf drei rechtwinkelig zueinander orientierte Achsen (Hoch,- Gier,- und Rollachse) beschreiben.

Abgesehen davon, dass das Objekt mit unterschiedlicher Kraft ergriffen werden kann, bestehen hunderte von Möglichkeiten, Hand, Arm und Körper relativ zum interessierenden Objekt und relativ zum Körper zu halten, zu orientieren und zu bewegen. Der russische Physiologe Nikolai Bernstein (1935) beschäftigte sich bereits intensiv mit dem „Problem der Freiheitsgrade“, d.h. der Fragestellung wie das Gehirn einen Weg finden kann, aus seiner unendlichen Fülle an Bewegungsmöglichkeiten eine bestimmte Strategie als optimal herauszufiltern und mit Erfolg umzusetzen. Mögliche Ansätze zur Beantwortung dieser Frage könnten z. B. durch die Theorie der „Effektorenkopplung“ oder durch die Minimierung der mit der Bewegung verbundenen „Kosten“ gegeben werden. Mit Effektor sind die an der Bewegung beteiligten Muskeln oder größere Körperpartien wie Oberarm oder Unterarm gemeint.

Diese Effektoren werden durch das Gehirn in Form von Synergien „gekoppelt“ und dann in einen vorgeschriebenen Bewegungsplan integriert. Es gibt nicht nur die Kopplung zwischen rechter und linker Hand sondern auch die Kopplung von Fingern, Handwurzel, Handgelenk, Unterarm und Oberarm innerhalb ein und desselben Armes wie z.B. beim Klavierspielen. Mit motorischer „Kostenminimierung“ ist die Fähigkeit des Gehirns gemeint, aus der Vielzahl aller möglichen Bewegungsbahnen diejenige auszuwählen, die mit einem Minimum an Aufwand verbunden ist. Es kann gesagt werden, dass unser Gehirn möglichst einfache Bewegungs-Trajektorien plant, die durch unterschiedliche Kombination von Gelenkbewegungen realisiert werden können (Karnath & Thier, 2006).

Betrachtet man die Vielzahl an Komponenten die das Gehirn bei Planung und Durchführung einfachster motorischer Abläufe mit einbezieht, so ist man erstaunt, wie der vergleichsweise komplexe Ablauf des Schreibens, der viele Zentren des Gehirns mit einbezieht, nicht nur durchgeführt, sondern auch auf die andere Hand umgelernt werden kann. Aufgrund dessen wird auch verständlich, warum die Hand, im Vergleich zu anderen Körperteilen, als Areal in überproportionaler Größe im motorischen Kortex repräsentiert ist.

2.3.1 Händigkeit

Die Händigkeit einer jeden Testperson wurde vor Beginn mittels Edinburgh Handedness Inventory (EHI) bestimmt (Oldfield, 1971). In diesem Zusammenhang ist es wichtig, kurz auf Händigkeit und ihre Entwicklung einzugehen.

Die feinmotorische Geschicklichkeit der linken Hand steht der Rechten in nichts nach (Karnath & Thier, 2006). Musiker, die bereits ab Beginn ihrer musikalischen Ausbildung untersucht werden konnten, zeigten eine Korrelation zu einer bei Beginn des Trainings noch bestehenden Reduktion der Handgeschicklichkeits-Asymmetrie (Jäncke *et al.*, 1997a). Daraus folgt, dass durch musikalisches Üben die kortikal repräsentierte Motorik so beeinflusst wird, dass Geschicklichkeitsaufgaben mit rechter und linker Hand nahezu gleich gut ausgeführt werden können. Wie kann es also sein, dass der Anteil an Rechtshändern in der Bevölkerung nahezu 90% (Corballis, 2003, Stein & Stoodley, 2006) beträgt?

Die Handpräferenz und Handgeschicklichkeit hängt von der sensomotorischen Seitigkeit ab (Karnath & Thier, 2006). Sie ist als Tendenz zur spontanen, leichten Drehbewegung während der Ausrichtung auf ein Ziel definiert. Eine Körperhälfte wird vorgeschoben und aus dieser Haltung resultierend wird der jeweilige Arm bzw. die Hand sozusagen „aktionsbereit“ ausgerichtet. Die Geschicklichkeit und Handpräferenz scheint auch in einem engeren Zusammenhang mit der Rechts- und Linksdominanz, bzw. den Ritualen zu stehen, welche in einem Kulturkreis verwurzelt sind. Um dieses zu verdeutlichen muss gesagt werden, dass das Christentum und z.B. der Islam zu sog. „Rechtskulturen“ gezählt werden. Rechts und Links, Heil und Unheil, Gut und Böse wurden aufgrund von Glaubensdogmen in einen stark wertenden Gegensatz gebracht (Schwören, sich bekreuzigen, Begrüßung mit der rechten Hand).

Dieser durch die Gesellschaft ausgeübte soziale Druck erstreckt sich bis hin zu Handlungen, die grundlegend auf individueller Geschicklichkeit beruhen, wie z.B. das Schreiben mit rechts. Auch wird in einigen Quellen darauf hingewiesen, dass Lernen durch Nachahmung im Familienkreis (Lernen am Modell) eine Rolle spielen könnte (Karnath & Thier, 2006). Zudem besteht auch die Vermutung des Einflusses einer genetischen Komponente auf die lateralisierte Verarbeitung von Information und somit auf die Motorik, durch die ein „evolutionärer Vorteil“ erzielt wird (Viviani *et al.*, 1998).

2.3.2 Neuroanatomische Zusammenhänge des Schreibens

Im folgenden soll die Neuroanatomie zerebraler Sensomotorik betrachtet, und auf einige kortikale und subkortikale Areale eingegangen werden, die neben anderen grundsätzlich in motorische Abläufe des Schreibens involviert sind:

- Sensomotorischen Kortex
- Supplementärmotorischer Kortex
- Pyramidenbahn
- Basalganglien
- Thalamus
- Kleinhirn

Die Darstellung der Areale orientiert sich an der Darstellung von (Kahle & Frotscher, 2009, Moll & Moll, 2000, Trepel, 2008).

2.3.2.1 Primärer sensomotorischer Kortex

Der primäre motorische Kortex (M1), Brodmann Area (BA) 4, befindet sich auf der Rindenwölbung (Gyrus präcentralis) vor der Zentralfurche (Sulcus centralis). Der M1 erhält seine Afferenzen (informationszuführende Neurone) sowohl aus dem primären motorischen und sensorischen Kortex als auch aus dem Thalamus. Alle Körperregionen sind hier als Homunculus abgebildet.

Seine Efferenzen (informationswegführende Fasern) verlassen den M1 somatotopisch gegliedert als Tractus corticospinalis und corticonuclearis (Pyramidenbahn) und nehmen ihren Verlauf weiter in Richtung Hirnstamm und Rückenmark. Das Handareal nach Yousry (Yousry *et al.*, 1997) befindet sich als sog. „hand knob“ innerhalb der M1.

Der primäre sensorische Kortex (S1) (BA 3, 1, 2) umfasst die Rindenwölbung hinter der Zentralfurche und wird auch Gyrus postcentralis genannt. Die S1 ist afferent mit M1 und anderen kortikalen Arealen und mit dem Thalamus verbunden.

Seine Efferenzen gibt der S1 wiederum entsprechend der Somatotopie geordnet über einige subkortikale Kerngebiete an die Pyramidenbahn weiter. Diese endet als Fasciculus cuneatus und gracilis im sensorischen Hinterhorn des Rückenmarkes. Primärer motorischer und primärer sensomotorischer Kortex wird im Folgenden als SM1 bezeichnet.

2.3.2.2 Sekundärer sensomotorischer Kortex

Auf der lateralen Hemisphärenoberfläche befindet sich der sekundär motorische Kortex, auch prämotorischer Kortex (PMA) (BA 6, 8) genannt. Er ist auf dem Gyrus präcentralis, frontalis medius und frontalis inferior lokalisiert.

Seine Afferenzen erhält der prämotorische Kortex aus weiteren Kortexarealen. Die Efferenzen projizieren als Tractus frontopontinus über Pons, Kleinhirn, und den motorischen Thalamus weiter über den Tractus corticoreticularis extrapyramidal in die Formatio reticularis im Hirnstamm und teilweise auch auf direktem Wege zum M1. Der PMA ist unter anderem in die Planung von Bewegungsentwürfen involviert.

Der sekundär sensorische Kortex (S2) (BA 5, 7) liegt dorsal von S1. Er erhält kortikale Afferenzen somatotopisch gegliedert, jedoch nicht nur von der kontralateralen, sondern auch von der ipsilateralen Körperhälfte und ist für die interpretative Verarbeitung der in S1 wahrgenommenen Information verantwortlich.

2.3.2.3 Supplementärmotorischer Kortex

Die supplementärmotorische Rinde (SMA, supplementary motor area) (BA 6, 8) befindet sich auf der medialen Hemisphärenoberfläche vor M1 und erstreckt sich von der Mantelkante bis zum Sulcus cinguli.

Die SMA wird in ein prä-supplementärmotorisches Areal (prä-SMA) und in ein kaudales supplementärmotorisches Areal unterteilt.

Hinsichtlich der Verschaltung zu den Basalganglien ist die SMA dem PMA ähnlich. Der Funktion nach ist die SMA eher als Speicher und vor allem als Vorbereitungsinstanz anzusehen. Sie wird aktiv, bevor irgendeine Bewegung tatsächlich konkret geplant oder ausgeführt wird. Andere Autoren (Halsband *et al.*, 1993) weisen auch darauf hin, dass die Entscheidung, zu welchem Zeitpunkt eine Bewegung gestartet wird, von der SMA ausgeht. Die SMA ist vermutlich auch essentiell in die Vorbereitung intern-erinnerter motorischer Abläufe involviert.

2.3.2.4 Pyramidenbahn

Die Pyramidenbahn, auch erstes Motoneuron, führt motorische Efferenzen aus dem Kortex über den Hirnstamm zum Rückenmark und sensorische Afferenzen aus der Körperperipherie über den Thalamus zum Kortex.

Beginnend in der M1 zieht der motorische Anteil der Pyramidenbahn als Tractus corticospinalis und corticonuclearis durch das Genu der Capsula interna und das Crus cerebri, entsprechend somatotopischer Anordnung. Von hier aus zieht die Pyramidenbahn zur Medulla oblongata (verlängertes Mark) und kreuzt an dieser Stelle mit 70 – 90% seiner Fasern zur contralateralen Seite und bildet den Tractus corticospinalis lateralis. Die ungekreuzten, ipsilateralen Fasern steigen als Tractus corticospinalis anterior ab. Im entsprechenden Rückenmarkssegment kreuzen auch sie auf die contralaterale Seite, um dann in der Verschaltung mit den α -Motoneuronen der motorischen Vorderhörner des Rückenmarks zu enden.

In umgekehrter Richtung verläuft der sensorische afferente Anteil der Pyramidenbahn. Dieser nimmt seinen Anfang im somatosensiblen peripheren Neuron der Spinalnerven um dann, nach Umschaltung im sensiblen Hinterhorn des Rückenmarkes als segmental contralateral gekreuzter Tractus spinothalamicus lateralis, im Rückenmark aufwärts zu ziehen.

Dieser Fasertrakt enthält auch die gekreuzte protopathische Sensibilität (Schmerz-, Temperatur-, grobe Druck- und Tastempfindung) sowie den Fasciculus cuneatus und gracilis als ungekreuzte, unverschaltete epikritische Sensibilität (feine Tastempfindung und bewusste Wahrnehmung aus dem Bewegungsapparat, also Propriozeption). Diese Bahn kreuzt im weiter aufsteigenden Verlauf im Hirnstammtegmentum, um dann in Kernen des Thalamus auf den Tractus thalamocorticalis verschaltet zu werden. Dieser steigt wiederum im Crus posterior der Capsula interna zum Kortex auf und endet zuletzt in somatotopischer Ordnung im S1.

Im primären sensorischen Kortex erhält die BA 1 Berührungsempfindungen der betreffenden Hautareale, die BA 2 den Lagesinn, die BA 3a Informationen aus den Muskelspindeln und die BA 3b Schmerz und Temperaturinformationen.

2.3.2.5 Basalganglien

Aufbau, Verschaltung und Funktion der Basalganglien als sog. subkortikale Kerngebiete und ihre Auswirkung auf die Motorik sind komplex.

Die Basalganglien sind in einer „motorischen Schleife“ afferent und efferent miteinander verbunden und werden dem sog. pyramidal-motorischen System (Pyramidenbahn) als extra pyramidal-motorisches System gegenüber gestellt.

Die Basalganglien beinhalten zum einen den Nucleus caudatus und das Putamen (zusammen als Striatum bezeichnet) und zum anderen den Globus pallidus. Es existiert eine Unterteilung in dorsales und ventrales Pallidum und Striatum, die sich aus seiner funktionellen Bedeutung ergibt. In ventralen Anteilen werden vorwiegend Verbindungen zum limbischen System und in dorsalen Anteilen vorwiegend die Motorik zum präfrontalen Kortex verschaltet.

Über Neurotransmitter wird eine erregende (Glutamat) oder eine hemmende (GABA, Dopamin) Wirkung ausgeübt. In Abbildung 2.1 ist das Verschaltungsmuster in übersichtlicher Form dargestellt.

2.3.2.6 Thalamus

Der Thalamus gehört, wie auch die Basalganglien und weitere Kerne, zu den subkortikalen Kerngebieten des Großhirns.

Der motorische Thalamus hat sensorische und motorische Anteile und wird in mehrere Kerne unterteilt, unter anderem in den Nucleus ventralis anterior (VA) und in den Nucleus ventralis lateralis (VL). VA und VL erhalten ihre Afferenzen aus dem Pallidum und leiten ihre Impulse über eine zusätzliche Schleife an die Capsula interna und dann weiter zum motorischen Kortex.

2.3.2.7 Kleinhirn

Für das Erlernen, die Koordination und die Feinabstimmung von Bewegungsabläufen ist das Kleinhirn das größte und wichtigste Integrationszentrum.

Das Kleinhirn kann anatomisch grob in drei Anteile untergliedert werden: in das Vestibulocerebellum, das Spinocerebellum und in das Pontocerebellum. Die ersten zwei Anteile müssen funktionell von dem dritten Anteil unterschieden werden. Die ersten beiden haben einige Gemeinsamkeiten.

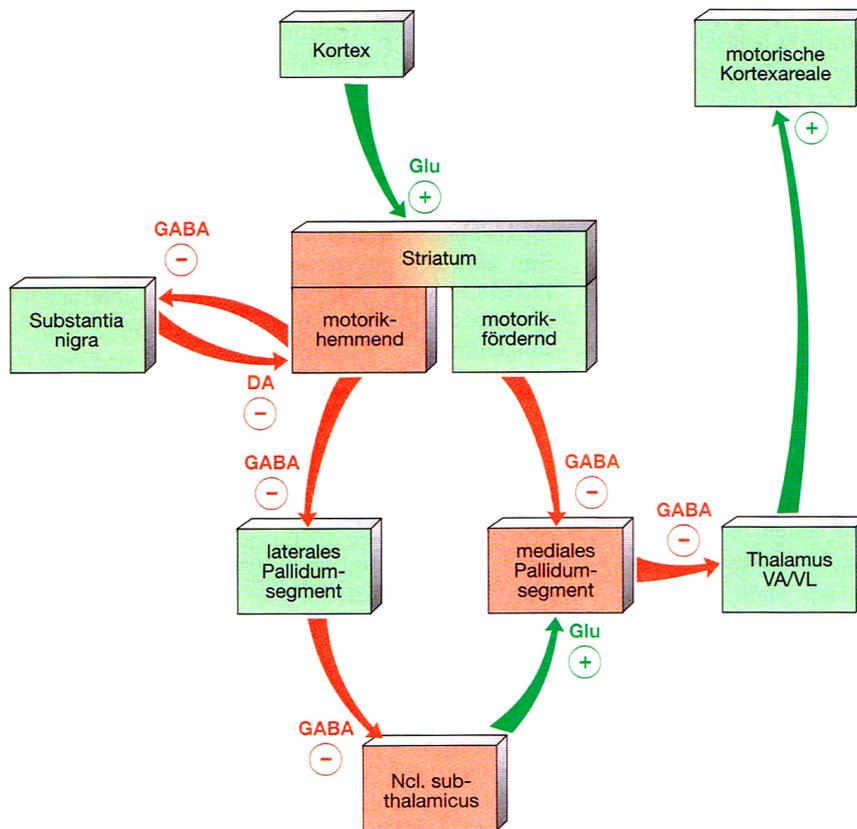


Abbildung 2.1: Verschaltungsmuster der Basalganglien übernommen aus Neuroanatomie Trepel (2008)

Das Vestibulocerebellum hat eine enge funktionelle Verbindung zum Vestibularapparat des Innenohrs. Es erhält hieraus den größten Teil seiner Afferenzen. Anatomisch kann das Vestibulocerebellum weiterhin in Flocculus und Flocculonodularis unterteilt werden. Das Spinocerebellum (auch Vermis) erhält den Hauptteil seiner Afferenzen aus dem Rückenmark und ist in Culmen, Tuber und in die paravermalen Areale unterteilt.

Das Pontocerebellum erhält seine Afferenzen vor allem aus den Nuclei pontis (Brückenkernen). Es steht über den Pons mit dem Großhirn in funktioneller Beziehung. Grob zusammengefasst ziehen afferente Fasern (aus Ncll. pontis, Rückenmark und Hirnstammzentren- Ncll.vestibulares, olivares, Formatio reticulares) unter Abgabe von Kollateralen zu den Kleinhirnkernen in die Rinde. Efferenzen des Kleinhirns gehen von den Kleinhirnkernen aus, um in den Hirnstamm und den Thalamus zu ziehen.

Zur Erfüllung der vielen regulativen Aufgaben besitzt das Kleinhirn mehr

Neurone als das Großhirn (insgesamt enthält es mehr als die Hälfte aller Neurone des Gesamthirns). Die meisten dieser Neurone befinden sich in der Kleinhirnrinde.

Die mikroskopische Anatomie der Kleinhirnrinde ist nicht umsonst als komplexes Schaltungssystem bekannt. Es besteht histologisch aus drei Schichten: dem Stratum granulosum (Körnerschicht), dem Stratum purkinjense (Purkinje-Zellschicht) und zuletzt aus dem Stratum moleculare (Molekularschicht). Verschaltet wird die Kleinhirnrinde durch verschiedene Zelltypen die durch Neurotransmitter erregend (Glutamat) oder hemmend (GABA) auf die Verschaltungskreisläufe einwirken. Hierzu gehört der glutamaterge Körnerzell-Typ, die GABA-erge Purkinje-Zelle, die Golgi-Zelle, die Korbzelle und Sternzelle. Alle diese Zelltypen können den unterschiedlichen Schichten der Kleinhirnrinde zugeteilt werden.

2.4 Hypothesen

Um die Veränderung im Gehirn beim Umlernen des Schreibens genauer zu untersuchen, konzentrieren wir uns in dieser Studie auf drei Hauptaspekte.

1. funktionelle Plastizität vor und nach dem Umlernen
2. strukturelle Plastizität Grauer Substanz und
3. strukturelle Veränderung innerhalb Weißer Substanz.

2.4.1 Funktion

Da in den meisten bisher publizierten Studien zum motorischen Lernen am Menschen vorwiegend neue motorische Aufgaben einstudiert wurden, lassen sich nur schwer Voraussagen machen wie sich das Gehirn beim Umlernen verhalten könnte. Dies folgenden Fragen und Hypothesen stehen im Zentrum und gaben den eigentlichen Anstoß für die vorliegende Arbeit.

Wie könnte sich das Gehirn funktionell beim Umlernen einer bereits bekannten, feinmotorischen Fertigkeit verhalten? Dies soll untersucht werden indem in vorliegender Studie cerebrale Aktivierungsmuster gemessen werden, wenn der erwachsene Rechtshänder zum ersten Mal mit der linken Hand schreibt. Es wird angenommen, dass Aktivierungsmuster, welche unter der ersten Messung auftreten, sich in einer zweiten Messung (nach

längerem Training des Linksschreibens) verändert darstellen. Beim ersten Schreibversuch wird sich der Proband in einer hoch konzentrierten Verfassung befinden und das Schreiben mit Links noch sehr „bewusst“ ausführen müssen. Es wäre denkbar, dass es in der ersten Messung „vorher“ zu Aktivierungen in Zentren kommen könnte, die für die bewusste Planung und Ausführung des Schreibens zuständig sind.

Darüber hinaus wird davon ausgegangen, dass es nach der Trainingsphase möglicherweise zu einer Aktivitäts-Änderung kommt, die darauf hinweist, dass das Linksschreiben vermehrt in die Routine übergegangen ist.

Insgesamt könnte erwartet werden, dass eine funktionelle kortikale Plastizität in Bezug auf Aktivierungsmuster vor und nach einer längeren Trainingsphase darstellbar wird.

Ein weiterer Untersuchungsgegenstand der vorliegenden Studie ist es herauszufinden, ob es Hinweise dafür gibt wie ein motorischer Umlernprozess von statten geht und ob es sein kann, dass das Rechtsschreiben als Informationsgrundlage für das Erlernen des Linksschreibens dient.

2.4.2 Struktur

Wie bereits weiter oben dargestellt (vgl. Abschnitt 2.1), sind hier nicht nur die Funktion, sondern vor allem Vorgänge, welche die Struktur des Gehirns betreffen, von großem Interesse. Ausschlaggebend für die Durchführung vorliegender Arbeit sind aktuelle Publikationen, in welchen sich zeigte, dass es durch motorisches Training selbst im Erwachsenenalter noch zu messbaren hirmorphologischen Veränderungen kommen kann. Demonstriert wurde dies z.B. an erwachsenen Testpersonen, die das Jonglieren neu erlernten, an Medizinstudenten, welche sich aufgrund ihrer Examensvorbereitung in mehrmonatiger intensiver Lernphase befanden und an Personen die eine zweite Fremdsprache erlernten (Draganski *et al.* , 2004, 2006, Mechelli *et al.* , 2004).

Mit vorliegender Arbeit wird das Struktur des Gehirns beim Umlernen des Linksschreibens untersucht. Dieses wird nicht nur neu einstudiert, sondern ist von besonderem Interesse, da es zum einen mit der rechten Hand bereits beherrscht wird. Angenommen wird, dass beim erwachsenen Rechtshänder plastische Veränderungsprozesse in solchen Arealen grauer Substanz ablaufen könnten, die mit der Planung und Ausführung handmotorischer Aufgaben in Zusammenhang stehen. Es ist auch denkbar, dass nach dem

Schreibtraining Veränderungen in Zentren stattfinden, die der Ausführung motorischer Sequenzen und deren Optimierung bzw. Feinabstimmung zugeordnet werden.

Es soll auch Untersuchungsgegenstand der vorliegenden Arbeit sein, ob sich strukturelle Veränderungsprozesse in der grauen bzw. weißen Substanz ablaufen.

2.4.3 Parallele Plastizität

Ziel dieser Studie ist ein besseres Verständnis über die Zusammenhänge motorischer Umlern-Prozesse und deren Effekt auf das Gehirn zu gewinnen. Bisher wurde funktionelle und strukturelle Plastizität zumeist in separaten Studien untersucht.

Zielsetzung ist es daher, durch die parallele Betrachtung funktioneller und struktureller Veränderung vor oder nach dem Schreibtraining einen eventuellen übergeordneten Zusammenhang der betroffenen Areale zu erkennen und hervorzuheben. Auch ist es interessant, in wie fern Zunahmen und Abnahmen in den strukturellen Kompartimenten (Graue- bzw. Weiße Substanz) des Gehirns parallel zueinander stattfinden.

Kapitel 3

Material und Methode

Im Folgenden soll auf das Probanden-Kollektiv, den Aufbau und den Ablauf dieser Studie eingegangen werden. Auch die angewandte Methodik zur Datenverarbeitung und Statistik und die apparative Messtechnik wird in diesem Kapitel näher erläutert.

3.1 Probanden

Teilgenommen haben insgesamt 17 Probanden. Dabei handelt es sich um 17 gesunde Rechtshänder (darunter drei Männer, 14 Frauen).

Mittels „Edinburgh Handedness Inventory“ (EHI) wurde bestimmt in welchem Maß sich die Teilnehmer als Rechts- bzw. Linkshänder darstellen (Oldfield, 1971). Als Rechtshänder bestätigten sich die 17 Teilnehmer durch das Erreichen von durchschnittlich 71 Punkten nach EHI.

Durch die strukturelle MRT wurden zerebrale Raumforderungen bei allen Probanden ausgeschlossen. Die Teilnehmer weisen ein Durchschnittsalter von 24,9 Jahren (Alter zwischen 22 und 29 Jahren) vor. Alle 19 Probanden haben sowohl an der funktionellen, als auch an der anatomischen Messung teilgenommen. Für die funktionelle MRT konnten letztendlich Daten von 16 Personen zur Auswertung verwendet werden. Für die anatomische MRT 14 Personen.

Alle Probanden haben freiwillig am Versuch teilgenommen. Vor Beginn der Studie wurde ausführlich über den Zweck, Ablauf und die apparative Messung informiert. Eine Einwilligungserklärung über die anstehende MRT-Untersuchung mit Angaben über den Gesundheitszustand, sowie eine Erklä-

rung, dass sich keine Metallteile im Körper der Probanden befinden, wurde unterschrieben.

3.2 Versuchsablauf

Alle 17 Testpersonen habe ich, soweit sie mir für die Studie geeignet erschienen, in einem eingehenden Informations- und Beratungsgespräch und über das Ziel und den Ablauf der Studie informiert.

3.2.1 Phasen

Die Studie verläuft in 3 Phasen.

3.2.1.1 Phase 1: A-Paradigma

Tabelle 3.1: A-Paradigma: Gesamtzeit der Messung: 26,5 Minuten.

Messung	Zeit (min)
<i>Funktionelle MRT</i>	18 Min. Schreiben A-Paradigma (403 Scans zzgl. 4 Prescans)
<i>Strukturelle MRT</i>	8,5 Min, Anatomie-Messung

3.2.1.2 Phase 2: Umlern-Phase

Tabelle 3.2: Umlern-Phase: Jedem Teilnehmer wurde ein Trainingsblock ausgehändigt. Auf diesem waren sämtliche Schreibübungen mit der linken Hand festzuhalten, ebenso die Übungszeit (in Minuten) mit Datum.

Training	Zeit (Tage)
<i>Minimal</i>	21
<i>Mittel</i>	41,2
<i>Maximal</i>	56

3.2.1.3 Phase 3: B-Paradigma

Tabelle 3.3: B-Paradigma: Gesamtzeit der Messung: 26,5 Minuten.

Messung	Zeit (min)
<i>Funktionelle MRT</i>	18 Min. Schreiben A-Paradigma (403 Scans zzgl. 4 Prescans)
<i>Strukturelle MRT</i>	8,5 Min, Anatomie-Messung

3.2.2 Vorbereitung

Mit dem Programm Windows Sound Audiorecorder, PCM 44,100 kHz; 16 Bit; Stereo, habe ich einzelne Worte des Grundwortschatzes aufgenommen. Es wurden zwei verschiedene Schreib-Paradigmen, A und B, zusammengestellt.

Jedes Paradigma hat die Länge von 18 Minuten und beinhaltet 74 Worte. 37 Worte sollen mit Rechts, 37 Worte mit Links geschrieben werden. Die Abfolge der mit Rechts bzw. Links zu schreibenden Worte ist stochastisch. Innerhalb eines Paradigmas gibt es keine Wortwiederholungen. Schreibparadigma A und B unterscheiden sich außerdem durch die Wortauswahl.

Zuerst ertönt ein Wort mit weiblicher Stimme, z.B. „denken“, darauf folgt sofort z.B. das Kommando „rechts schreiben!“, mit männlicher Stimme gesprochen. Der Stimmunterschied zwischen Wort und Kommando, soll signalisieren, was als nächstes gefordert ist. Hiernach folgt eine Pause von $14,628 \pm 0,93$ Sekunden, in welcher der Proband das gehörte Wort mit der angekündigten Hand schreibt.

Damit während der Messung die Verständlichkeit auch bei einem mittleren Geräuschpegel gewährleistet bleibt, habe ich die Worte zwei- mitunter auch dreisilbig gewählt. Vor Messungsbeginn führten alle Probanden über Kopfhörer ein Test-Paradigma durch, um sich über den Ablauf der anstehenden Aufgabe im Klaren zu sein und um diese trainieren zu können.

3.2.3 Versuchsaufbau

Die Testperson wird in Rückenlage und mit leicht angewinkelten Beinen im MRT platziert.

Auf den Oberschenkeln und damit im Liegen sicher erreichbar wird eine Schreibvorrichtung folgendermaßen eingerichtet. Ein Brett mit darauf fixiertem Blatt dient als Schreibunterlage. In jeder Hand hält der Proband je einen Bleistift. Die Stifte sind durch eine Schnur miteinander verbunden. So werden überflüssige Bewegungen durch wechseln des Stifts zwischen Rechts und Links und umgekehrt während der Messung deutlich minimiert. Dem Fall, dass einer der Bleistifte verloren wird und die Messung deshalb abgebrochen werden muss, ist somit vorgebeugt. Mit der Schnur als Verbindung zum anderen Stift ist dieser bei Verlust auch ohne viel Bewegung leicht wieder greifbar.

Der Kopf wird in einer Kopfspule fixiert. Der Proband ist mit Kopfhörern ausgerüstet, einerseits zur Minimierung der Umgebungsgeräusche, andererseits um mit dem Versuchsleiter während der Messung in Verbindung bleiben zu können (ein Mikrofon befindet sich in der Kopfeinrichtung). Zudem wird das Schreibparadigma über die Kopfhörer wiedergegeben.

Der Kopf des Probanden wird außerhalb der Kopfhörer in der Spule befestigt. Dies ist eine zusätzliche Maßnahme um Kopfbewegungen zu verhindern. Oberhalb der Kopfspule befindet sich ein Doppelspiegel, der so eingestellt ist, dass der Proband im Liegen eine gute Sicht auf die Schreibvorrichtung hat. So kann das Geschriebene visuell vom Probanden selbst kontrolliert werden.

3.3 Die funktionelle MRT

Die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) ist ein modernes, nicht invasives Bildgebungsverfahren, welches ermöglicht, ohne die Anwendung ionisierender Strahlung neuronale Aktivität im Gehirn darzustellen.

Die fMRT zeichnet sich gegenüber anderen bildgebenden Verfahren (PET, SPECT) durch ein hohes räumliches (Millimeterbereich) und zeitliches (Sekundenbereich) Auflösungsvermögen aus. So können die unterschiedlichen Weichteilstrukturen und Organe des menschlichen Körpers, auch Anatomie und Pathologien, differenziert dargestellt und beurteilt werden.

Das eigentliche Verfahren basiert auf dem Aufbau starker Magnetfelder und hochfrequenter Radiowellen. Um Aktivität mit der fMRT darstellen zu können, muss ein Wechsel zwischen Aktivitätsphase, z.B. Bewegung (hier die vom Probanden ausgeführte Schreibbewegung) und einer Ruhephase stattfinden. Auf diese Weise lassen sich Störungen eliminieren.

Die Blood Oxygen Level Dependend (BOLD) Technik wurde 1990 erstmalig von (Ogawa *et al.* , 1992), aufgrund wegweisender Erkenntnissen über die magnetischen Eigenschaften von Hämoglobin, welche Linus Pauling und Charles Coryell (Pauling L., 1936) erbrachten, beschrieben. Weiteren Publikationen auf dem Gebiet der fMRT wurden ab den frühen 90-er Jahren unter anderem von (Bandettini *et al.* , 1993, Belliveau *et al.* , 1991, Frahm *et al.* , 2007, Kwong, 1995, Menon *et al.* , 1992, Ogawa *et al.* , 1992), veröffentlicht.

Oxygeniertes und desoxygeniertes Hämoglobin besitzen unterschiedliche magnetische Eigenschaften. Grund dafür ist das zentrale Eisenatom des Hämoglobinmoleküls.

Befindet sich Hämoglobin im oxygenierten Zustand, wirkt es diamagnetisch, d.h. oxygeniertes Hämoglobin hat keinen Einfluss auf das MR-Signal.

Desoxygeniertes Hämoglobin dagegen wirkt paramagnetisch, da die Summe der magnetischen Momente ungleich Null ist.

Suszeptibilitätsänderungen führen zu lokalen Feld-Inhomogenitäten. Werden Neurone im Gehirn aktiv kommt es lokal zu einer Durchblutungssteigerung. Der Sauerstoffbedarf in aktivierten Arealen des Gehirns nimmt zu und es kommt zu einer Zunahme des regionalen, cerebralen Blutflusses (rCBF). Dadurch wird mehr Sauerstoff antransportiert als durch die neuronale Aktivität verbraucht werden kann. Im venösen Schenkel des Kapillarbettes kommt es zum Anstieg des Sauerstoffgehaltes und das Gleichgewicht von oxy-Hämoglobin und desoxy-Hämoglobin verschiebt sich zu Gunsten des oxy-Hämoglobins.

Desoxy-Hämoglobin kann somit als „körpereigenes, endogenes Kontrastmittel“ ausgenutzt werden (kleineres MR-Signal, verkürzte T2-Relaxationszeit). Der Zusammenhang zwischen neuronaler Aktivität und hämodynamischer Änderung wird als „neurovaskuläre Kopplung“ bezeichnet.

3.3.1 Sequenzen

Die Messungen wurden mit einem Siemens „Vision“ 1,5 Tesla MRT Scanner, einer Siemens Kopfspule und einem MRT-kompatiblen Kopfhörer durchgeführt.

Die funktionelle MRT-Messung wurde mit folgenden Sequenzen festgelegt: „Echo Planar Imaging (EPI)“-Sequenz, TR 2,69s, TA 2,43s, TE 60ms, Flipwinkel 90° , FoV 240mm, Matrix 64×64 , Schichtdicke 5mm, Schichtabstand 0,5mm, 24 Schichten.

Das fMRT-Paradigma wird folgendermaßen eingerichtet: 407 Scans jeweils 2,69s, 4 Prescans inklusive (bei Auswertung verworfen), 74 Trials (37 rechts, 37 links), Inter-Trial-Intervall $14,628 \pm 0,93s$ - Cue für die Schriftproduktion.

3.4 Die strukturelle MRT

Dieser Abschnitt orientiert sich an der Arbeit von (Ashburner *et al.*, 2007). Die Methodik der Voxel Based Morphometry (VBM) gehört zu den morphometrischen Methoden, welche relative, regionale Gewebeunterschiede (graue

und weiße Substanz) des Gehirns innerhalb eines Kollektivs statistisch errechnen und klassifizieren kann.

Es können zwei Variablen miteinander korreliert werden, z.B. graue Substanz-Zunahme vor dem Training und danach. Mittels VBM werden Vergleiche der Voxel von lokalen Konzentrationen grauer Substanz zwischen zwei Gruppen von Probanden gezogen.

Mit dieser Methodik können morphometrische Annäherungen gemacht werden, die nicht auf einen speziellen Gewebetypus begrenzt sind, sondern eine umfassende Einschätzung der anatomischen Unterschiede des Gehirns erlauben.

Einige Verarbeitungsschritte müssen durchlaufen werden, um letztendlich zu einem Ergebnis über die Gesamtheit der Hochauflösungs-MR Bilder (high-resolution MRI) und das Probanden-Kollektiv zu kommen.

Alle Daten der Probanden werden räumlich normalisiert und im selben stereotaktischen Normalraum registriert. Die ideale Form eines Normalraumes entsteht dann, wenn ein möglichst großer Durchschnitt von MR-Bildern akkurat normalisiert und mit relativ hoher räumlicher Auflösung, registriert ist.

Im nächsten Schritt werden die räumlich normalisierten Bilder algorithmisch segmentiert und anhand von Wahrscheinlichkeiten in Gewebetypen klassifiziert. Durch die Methodik der VBM können Schlüsse über die relative Konzentration von grauer Substanz aufgrund von Wahrscheinlichkeitsänderungen errechnet werden. Zuletzt wird die relative Konzentration grauer Substanz mit einem isotropen Integralkern (Gaussian kernel) geglättet.

Die strukturellen Daten wurden mit der „Voxel-Based-Morphometrie-Toolbox“, entwickelt von Christian Gaser, Uni Jena (Gaser, 2007), verarbeitet. Diese „Toolbox“ wurde anschließend in SPM 5 (Statistic Parametric Map) implementiert.

3.4.1 Sequenzen

Für die strukturelle MRT Messung wurden folgende Sequenzen festgelegt: „Magnetisation Prepared Rapid Acquisition Gradient Echoes (MPRAGE)“-Sequenz, Isometrische Voxel $1,17\text{mm}^3$, Matrix $256 \times 256 \times 144$, Dauer 8,5 Minuten.

3.5 Datenverarbeitung und Statistische Methoden

Zwei Problemkreise müssen bei der Analyse von Datensätzen berücksichtigt werden. Zum einen soll die Auswirkung des experimentellen Paradigmas auf das BOLD-Signal ausgewertet werden und zum anderen soll eine Zuordnung von Positionen in den Messdaten zu anatomischen Lokalisationen erreicht werden.

Es muss dabei mit statistischen Methoden zwischen dem tatsächlichen Effekt als Antwort auf die Aufgabenstellung und dem experimentellen Hintergrundrauschen unterschieden werden.

Mittels echoplanarer Bildgebung (echo planar imaging, EPI) ist es möglich den zeitlichen Verlauf des MR-Signals mit einer relativ hohen räumlichen Auflösung zu verfolgen. Der Signalverlauf eines jeden einzelnen Raumelementes oder Voxel, das in den EPI-Aufnahmen unabhängig aufgelöst wird, kann verfolgt werden.

Folgende Schritte bei der Verarbeitung der Daten wurden durchlaufen:

- Slice time correction
- Motion correction
- Normalization
- Smoothing ($8 \times 8 \times 8$ mm Gaußfilter)

3.5.1 Slice time correction

Da es sich bei vorliegender Studie um eine so genannte ereignis-korrelierte Messung handelt („event related design“), muss die Durchführung der „slice time correction“ angewendet werden.

EPI-Messungen sind Schichtmessungen, d.h. das Signal, welches zur Darstellung unterschiedlicher Schichten verwendet wird, entstammt unterschiedlichen Messvorgängen, die zu verschiedenen Zeitpunkten aufgenommen werden. Die Schichtaufnahme eines EPI-Volumen erfolgt innerhalb der TR (Repetitionszeit) nacheinander in aufsteigender, absteigender oder überlappender Reihenfolge. Im Extremfall könnten sich die Zeitpunkte der Messungen zweier Schichten desselben Volumens um mehrere Sekunden unterscheiden.

Insbesondere bei dem „event related design“ ist eine Auflösung im Bereich von Zehntelsekunden anzustreben, daher ist dieser Arbeitsschritt zum

Ausgleich der Schichtakquisitionszeiten bei der Analyse unerlässlich. Bei der sogenannten „slice time correction“ wird eine Interpolation der Intensitätswerte zu einem definierten Zeitpunkt innerhalb der TR durchgeführt.

3.5.2 Motion correction

Die „motion correction“ (Bewegungskorrektur) dient dazu Kopfbewegungen der Probanden im Tomographen bei Datenaquisition zu korrigieren. In den Aufnahmen der Zeitserie bildet sich das Gehirn leicht und in zunehmendem Maße verschoben und gedreht ab.

Für statistische Auswertungen sind jedoch nur funktionelle Messungen geeignet in denen sich die Kopfposition nur um wenige Millimeter und Winkelgrade geändert hat.

3.5.3 Normalization

Erst durch die Normalisierung der Daten wird es möglich, identische anatomische Strukturen verschiedener Probandengehirne aufeinander abzustimmen.

Die einzelnen Probanden unterscheiden sich in ihrer individuellen Form und Größe der Gehirne. Um Aktivierungsmuster zwischen den Probanden vergleichbar zu machen, ist es sinnvoll einen Normalisierungsschritt durchzuführen. Somit werden die Aktivierungsbilder eines Probanden-Kollektivs auch einem voxelweisen statistischen Vergleich zugänglich („second level analysis“).

Als Grundlage für die gängigen Vorlagen (templates) zur Normalisierung dient der stereotaktische Hirnatlas nach Talairach und Tournoux (J. & P, 1988), der als Koordinatensystem etabliert wurde. SPM 5 („statistic parametric map“) (Collins *et al.* , 1994) verwendet Vorlagen, die aus der Überlagerung von Hirnaufnahmen gewonnen wurden, die in den Talairach-Tournoux-Raum gebracht wurden.

Die Vorlage wurde in dieser Studie als MNI-Template (Montreal Neurological Institute) mit $2 \times 2 \times 2 \text{ mm}^3$ Auflösung spezifiziert. Es muss dabei beachtet werden, dass die MNI-Koordinaten in der Zuordnung von anatomischen Strukturen nicht identisch mit dem Gehirn des Atlas von Talairach und Tournoux sind und ggf. umgerechnet werden müssen, um eine Vergleichbarkeit zu erreichen. Der Hirnatlas verliert jedoch in aktueller Forschung

immer mehr an Bedeutung. Die Koordinaten werden heute bevorzugt als MNI dargestellt.

3.5.4 Smoothing

Durch die Verrechnung des Bildgrauwertes eines jeden Voxels mit demjenigen des benachbarten Voxels, kann eine räumliche Glättung („smoothing“) erreicht werden.

Mittels dreidimensionaler Gauß-Verteilung wird der Beitrag bestimmt, den jedes Voxel liefert, d.h. das zentrale Voxel hat den höchsten Beitrag. Man bezeichnet dies auch als Faltung mit einem Gauß-Kern.

Die vorliegenden Datensätze wurden mit einem ($8 \times 8 \times 8$ mm Radius) Gaußfilter verarbeitet. Dieser Schritt kann die Sensitivität der anschließenden statistischen Analyse erhöhen. Zufällige Effekte, die ein Voxel betreffen, werden durch Verrechnung mit den benachbarten Voxel minimiert. Die Vergleichbarkeit zwischen den Probanden wird auf diese Weise verbessert. Die anatomischen Landmarken, welche die Basis der Normalisierung darstellen, zeigen nur in begrenztem Ausmaß die Lage funktioneller Areale an.

Kapitel 4

Ergebnisse

In diesem Kapitel werden die Ergebnisse funktioneller und struktureller MRT-Daten dargestellt. In der funktionellen Untersuchung ist die Gehirnaktivität beim Linksschreiben dargestellt. Es wurde in zwei Vergleichen sowohl vor als auch nach dem Umlernen des Schreibens die Gehirnaktivität ermittelt. In der strukturellen Untersuchung wurde die Veränderung der Dichte innerhalb der Grauen und Weißen Substanz vor und nach der Umlern-Phase als Zunahme oder Abnahme errechnet und dargestellt.

In den Tabellen dieses Kapitels werden folgende Angaben und Abkürzungen verwendet. Es wird die Lokalisation innerhalb der Hemisphäre mit R=rechts, L=links, M=medial bezeichnet. Aus den Ergebnissen des Statistikprogramms wurden Cluster von Aktivierungsarealen (CL), Anzahl der Voxel pro Cluster (K_E), der unkorrigierte p-Wert (p_{uncorr}) der CL, die Anzahl der aktivierten Voxel (VL), der z-Score (Z_w) und der korrigierte p-Wert (p_{corr}), übernommen. Die anatomische Region ergibt sich aus den MNI-Koordinaten (MNI) bzw. Brodmann-Arealen (BA).

Das Signifikanzniveau der Ergebnisse liegt bei $p < 0.001$ (unkorrigiert) die „extent treshold“ bei 5 Voxel.

4.1 Funktionelle MRT

Als Grundlage dieser Untersuchung wurden bei der funktionellen MRT Vergleiche des Schreibens sowohl zwischen Links und Rechts als auch vor und nach dem Training gezogen.

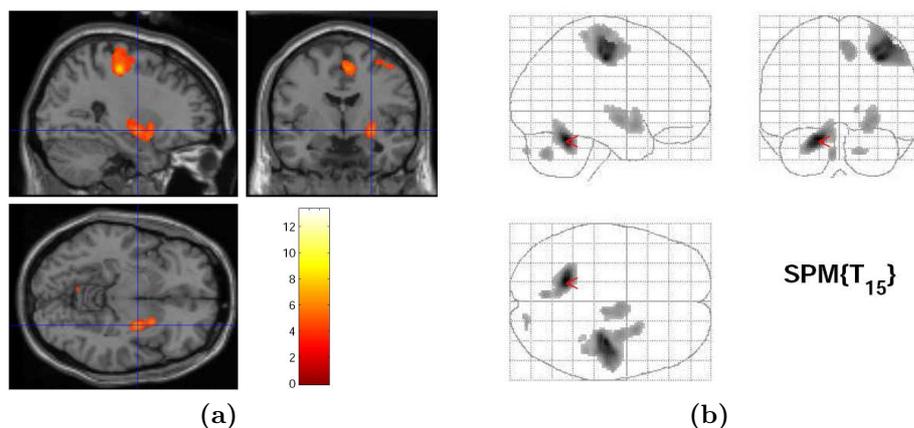


Abbildung 4.1: Aktivierungsmuster im Rechtshänder, während er mit Links schreibt.

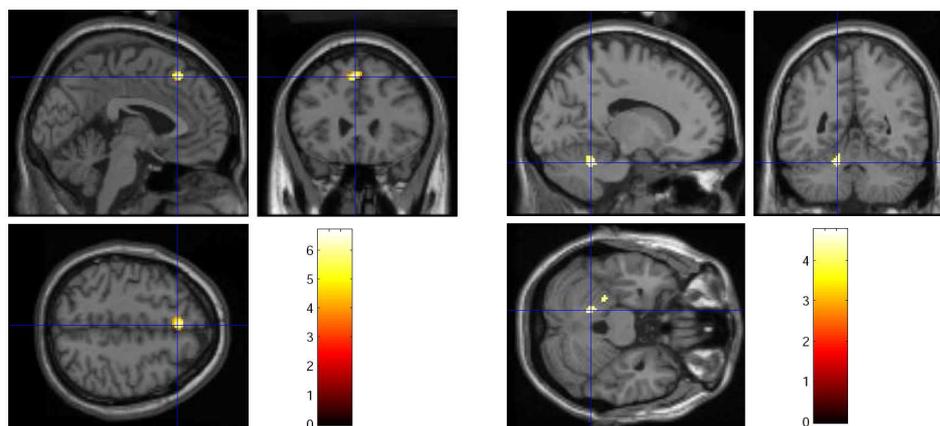


Abbildung 4.2: Hirnaktivierungen beim Linksschreiben vor der Umlernphase im Untrainierten.

Abbildung 4.3: Hirnaktivierung nach dem Umlernen im Vergleich zu vorher.

4.1.1 Links versus Rechts

In den folgenden Ergebnissen zeigen sich Aktivierungen des Gehirns beim Schreiben der vorgegebenen Worte im Vergleich zur Ruhephase. Bei Betrachtung von Abbildung 4.1a und insbesondere Abbildung 4.1b wird das Aktivierungsmuster beim Linksschreiben bildhaft greifbar.

Aktiviert sind hier, beginnend von frontal rechtshemisphärisch: der Gyrus frontalis medialis des Supplementär-motorischen Kortex (SMA) bzw. noch prämotorischen Kortex (PMA) und der Gyrus präcentralis des Motokortex (M1). Ebenfalls sind parietal Aktivierungen im Gyrus postcentralis

Tabelle 4.1: Statistik: Hirnaktivierungen beim Linksschreiben im Rechts-händer.

Hemi-sphäre	Anatomische Region	CL		VL		MNI			BA
		K_E	$P_{\text{uncor.}}$	Z_w	$P_{\text{cor.}}$	x	y	z	
R	Frontal Lobe, Pre-central Gyrus	1573	0.000	5.91	0.000	36	-18	46	4
R	Frontal Lobe, Pre-central Gyrus	1573	0.000	5.64	0.001	32	-22	52	4
R	Frontal Lobe, Medial Frontal Gyrus	288	0.000	4.24	0.374	4	-6	58	6
R	Frontal Lobe, Medial Frontal Gyrus	288	0.000	4.19	0.423	10	-8	50	24
R	Frontal Lobe, Medial Frontal Gyrus	288	0.000	4.12	0.493	8	-18	48	24
R	Parietal Lobe, Post-central Gyrus	1573	0.000	5.57	0.002	44	-16	56	4
R	Sub-lobar, Thalamus	10	0.429	3.33	0.998	14	-16	2	
R	Sub-lobar, Lentiform Nucleus, Putamen	362	0.000	4.27	0.342	24	8	-12	
R	Sub-lobar, Lentiform Nucleus Putamen	362	0.000	4.23	0.378	30	-6	-6	
R	Parietal Lobe, Post-central Gyrus	8	0.429	3.19	1.000	32	-38	66	3
R	Cerebellum, Posterior Lobe, Inferior Semi-Lunar Lobule	23	0.229	3.85	0.793	18	-86	-36	
L	Cerebellum, Anterior Lobe, Dentate	593	0.000	6.10	0.000	-18	-52	-24	
L	Cerebellum, Posterior Lobe, Inferior Semi-Lunar Lobule	57	0.067	0.415	4.20	-6	-70	-36	

Tabelle 4.2: Statistik: Hirnaktivierung vor dem Umlernen im Vergleich zu nachher.

Hemi- sphäre	Anatomische Region	CL		VL		MNI			BA
		K_E	$P_{\text{uncor.}}$	Z_w	$P_{\text{cor.}}$	x	y	z	
L	Frontal Lobe, Superior Frontal Gyrus	76	0,037	4,48	0,189	-2	26	50	8

Tabelle 4.3: Statistik: Zusammenfassung der Aktivierungen nach der Umlern-Phase im Vergleich zu vorher.

Hemi- sphäre	Anatomische Region	CL		VL		MNI			BA
		K_E	$P_{\text{uncor.}}$	Z_w	$P_{\text{cor.}}$	x	y	z	
L	Cerebellum, Anterior Lobe	14	0,344	3,58	0,996	-22	-38	-28	
L	Cerebellum, Anterior Lobe, Dentate	80	0,033	3,66	0,934	-14	-50	-26	
L	Cerebellum, Anterior Lobe, Culmen			3,43	0,993	-10	-54	-18	
M	Cerebellum, Anterior Lobe, Culmen			3,36	0,997	0	-58	-22	

der somatosensiblen Rinde zu erkennen. In subkortikalen Kerngebieten, den Basalganglien, zeigen sich rechtsseitig Aktivierung im Nucleus lentiformis des Putamens. In der Pars anterior des Cingulums einem Teil des limbischen Systems, zeigen sich Aktivierungen rechts, wie auch im linken Cerebellum, im Lobus posterior der Pyramis und in der Uvula (vgl. Tabelle 4.1).

4.1.2 Vorher versus Nachher

Im Vergleich „Vorher“ versus „Nachher“ wird die Gehirnaktivität beim Links-schreiben dargestellt, wie sie vor dem Umlernen im untrainierten Probanden auftritt. Dies wird ermittelt in dem der zuerst gemessene A-Scan zum danach gemessenen B-Scan kontrastiert wurde. Hierbei ergibt sich eine signifikante Aktivierung im Gyrus frontalis superior der als Teil des prä-supplementär motorischen Kortex (prä-SMA) betrachtet wird (vgl. Abbildung 4.2). Tabelle 4.2 zeigt die Aktivierung der spezifischen Hirnareale.

4.1.3 Nachher versus Vorher

In dem Vergleich „Nachher“ versus „Vorher“ werden die Aktivierungen dargestellt, die nach der Umlern-Phase auftreten bzw. in welchen Arealen sich Aktivität im Vergleich zum untrainierten Zustand zeigt. Dies wird durch die Kontrastierung des B-Scan zum A-Scan ermittelt. Bei der Ergebnisanalyse wird deutlich, dass Aktivität nach dem Umlernen vermehrt in der linken Kleinhirnhemisphäre auftritt (siehe Abbildung 4.3).

Die Aktivierung konzentriert sich hauptsächlich in zwei Bereichen, zum einen in der kranialen, medialen Übergangszone von Spinocerebellum zu Pontocerebellum- im Lobulus Centralis, zum anderen weiter lateral in der linken pontocerebellären Hemisphäre des Lobulus anterior (vgl. Tabelle 4.3).

4.2 Strukturelle MRT

Im folgenden werden die Ergebnisse der strukturellen MRT dargestellt. Untersucht wurden Veränderungen innerhalb Grauer und Weißer Substanz sowohl vor als auch nach dem Umlernen. Dies wurde mittels VBM errechnet. Aufgrund von Messungsartefakten wurden lediglich die Daten von 14 Probanden für die Statistik erhoben.

4.2.1 Beziehung zwischen struktureller Veränderung und individueller Trainingszeit

Ganz besonders hat uns interessiert wie sich die anatomische, strukturelle Veränderung mit der individuellen Übungszeit des Linksschreibens verhält.

Wie weiter oben erwähnt hat jeder Proband während der Umlern-Phase die genaue Übungszeit in Minuten in seinem Trainingsblock vermerkt (vgl. Abschnitt 3.2). Dies diente dazu im Nachhinein sowohl die exakte Übungszeit als auch die Veränderung im Schriftbild nachvollziehen zu können. Tatsächlich zeigt sich (vgl. Abbildung 4.4), dass die strukturelle Veränderung mit der individuellen Übungszeit zunimmt. Man kann also auch sagen- je mehr Minuten der Proband das Linksschreiben geübt hat umso stärker die strukturelle Veränderung im Gehirn. Als „Region of Interest“ wurden Bereiche des Gyrus Präcentralis maskiert.

Es zeigt sich eine signifikante ($p < 0,00005$) anatomische Veränderung innerhalb der Gehirnstruktur, aufgetragen gegen die individuelle Trainings-

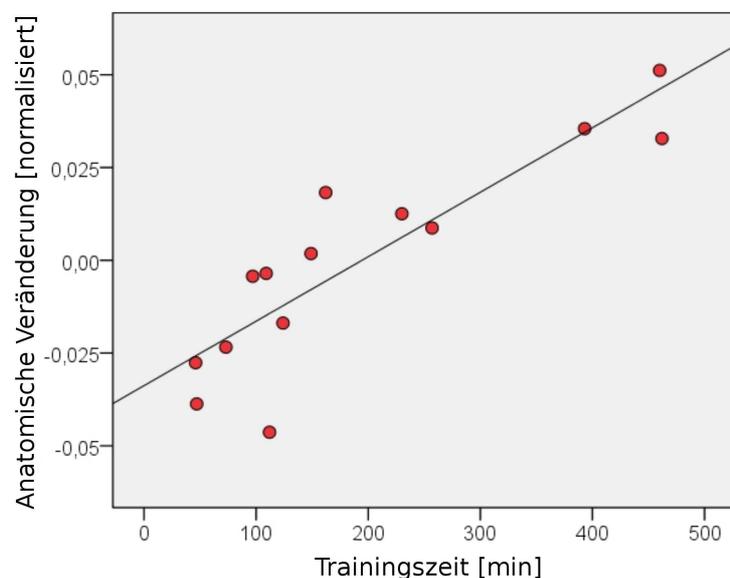


Abbildung 4.4: Anatomische Veränderung (y-Achse) als Funktion der individuellen Übungszeit in Minuten (x-Achse) Spearman test correlation coefficient $\rho = 0,877$, auf einem Signifikanzniveau von $p < 0,00005$.

zeit.

4.2.2 Graue Substanz Zunahme Nachher versus Vorher mit Trainingszeit

Nach der Umlern-Phase im Vergleich „Nachher versus Vorher mit Trainingszeit“ zeigte sich im rechten Hippocampus eine signifikante Zunahme der Grauen Substanz (vgl. Abbildung 4.5 und Tabelle 4.4).

Tabelle 4.4: Statistik: „Graue Substanz Zunahme“ im rechten Hippocampus nach dem Umlernen mit Trainingszeit.

Hemi-sphäre	Anatomische Region	CL		VL		MNI			BA
		K_E	$P_{uncor.}$	Z_w	$P_{cor.}$	x	y	z	
R	Hippocampus	51	0,000	4,45	0,287	32	-26	-14	
R	Hippocampus	31	0,000	3,89	1,000	22	-10	-12	

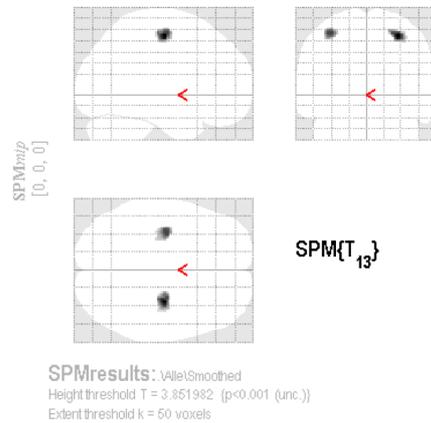


Abbildung 4.6: Strukturelle Abnahme innerhalb Grauer Substanz der BA 6 nach dem Umlernen mit Trainingszeit.

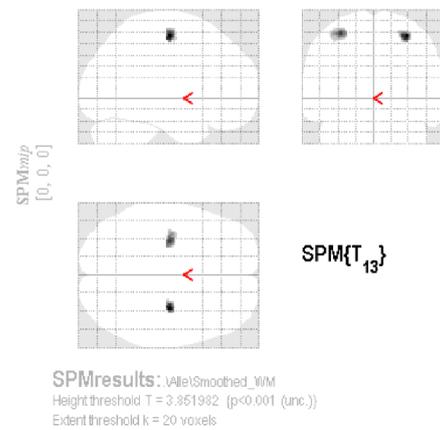
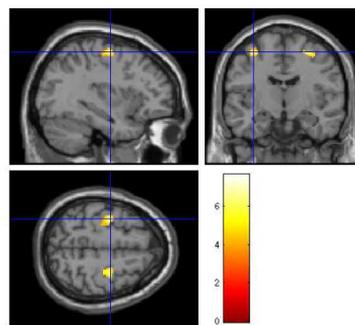
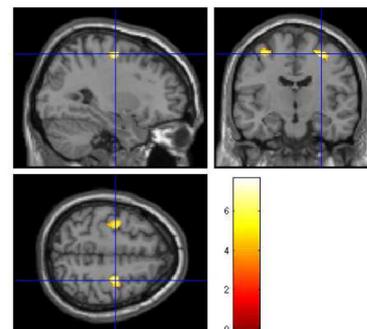


Abbildung 4.7: „Weiße Substanz-Zunahme nach dem Umlernen in der BA 6.“

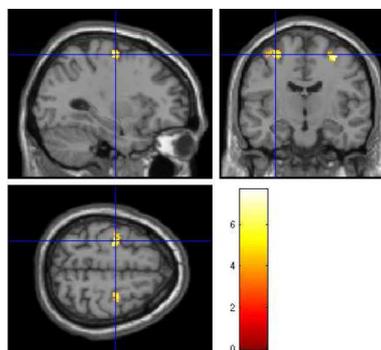


(a) Links

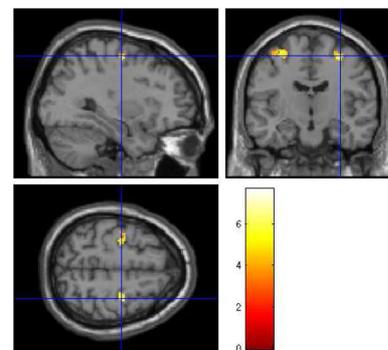


(b) Rechts

Abbildung 4.8: a) und b) „Graue Substanz-Abnahme“ nach dem Umlernen in der BA 6 rechts und links.



(a) Links



(b) Rechts

Abbildung 4.9: a) und b): „Weiße Substanz- Zunahme“ in der BA 6 beidseits nach dem Umlernen.

Tabelle 4.5: Statistik: „Graue Substanz Abnahme“ nach dem Umlernen in der BA 6 beidseits.

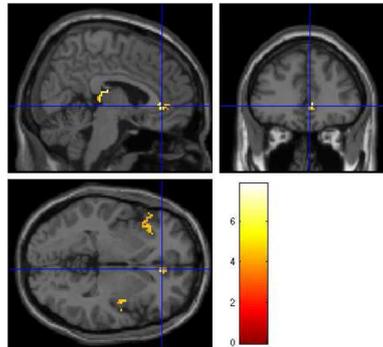
Hemi- sphäre	Anatomische Region	CL		VL		MNI			BA
		K _E	P _{uncor.}	Z _w	P _{cor.}	x	y	z	
R	Precentral Gyrus	112	0,000	4,63	0,621	30	-12	56	6
L	Precentral Gyrus	105	0,000	4,22	1.000	-34	-10	58	6

Tabelle 4.6: Statistik: „Weiße Substanz-Zunahme“ nach dem Umlernen in der BA 6 beidseits.

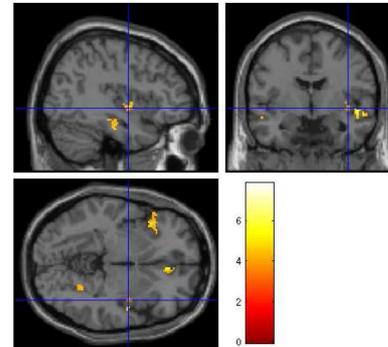
Hemi- sphäre	Anatomische Region	CL		VL		MNI			BA
		K _E	P _{uncor.}	Z _w	P _{cor.}	x	y	z	
R	Precentral Gyrus	45	0,000	4,64	0,232	32	-12	58	6
L	Precentral Gyrus	79	0,000	4,27	1.000	-30	-12	60	6

4.2.5 Weiße Substanz Abnahme Vorher versus Nachher mit Trainingszeit

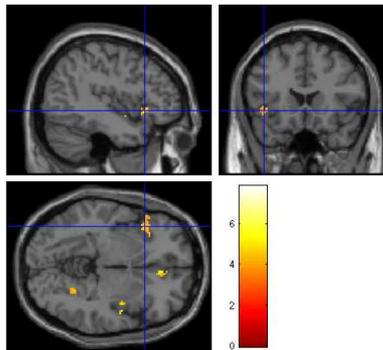
Bei Betrachtung der Daten die sich im Vergleich „Vorher versus Nachher“ mit Trainingszeit zeigen, wird eine Abnahme Weißer Substanz über einer Anzahl von Arealen (vgl. Tabelle 4.7 und in Abbildung 4.10 ermittelt. Insbesondere zeigen sich Foci im anterioren cingulären Kortex und in der Insula recht, im linken Gyrus frontalis inferior, im Gyrus parahippocampalis rechts und im Gyrus temporalis superior links- und rechtshemisphärisch.



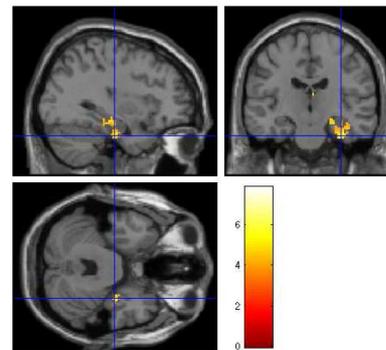
(a) Anteriorer Cingulärer Cortex.



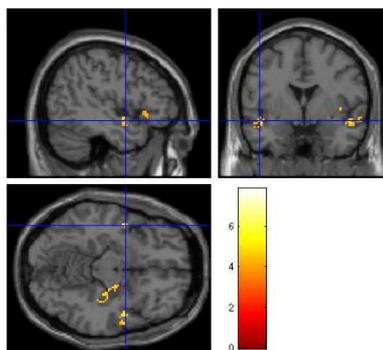
(b) Insula



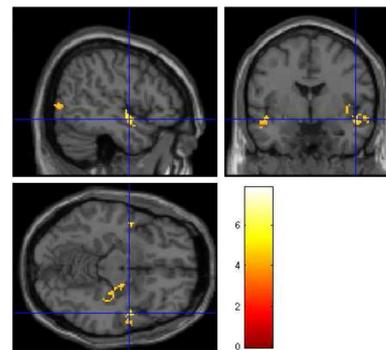
(c) Gyrus frontalis inferior.



(d) Gyrus parahippocampalis.



(e) Gyrus temporalis superior links.



(f) Gyrus temporalis superior rechts.

Abbildung 4.10: „Abnahme innerhalb Weißer Substanz“ in dem Vergleich „Vorher versus Nachher“.

Tabelle 4.7: Statistik: „Abnahme Weißer Substanz“ in dem Vergleich Vorher versus Nachher.

Hemi- sphäre	Anatomische Region	CL		VL		MNI			BA
		K _E	P _{uncor.}	Z _w	P _{cor.}	x	y	z	
R	Gyrus Frontalis	31	0.000	3.69	1.000	30	-54	-6	
L	Inferior Frontal Gy- rus	84	0.000	4.20	0.628	-42	20	-4	
R	Anterior Cingular Cortex	42	0.000	4.46	0.190	6	36	2	24
L	Superior Temporal Gyrus	35	0.000	4.22	0.590	-46	0	-8	
R	Superior Temporal Gyrus	90	0.000	3.97	1.000	50	-4	-6	
R	Middle Occipital Gy- rus	37	0.000	3.94	1.000	54	-80	4	19
L	Inferior Parietal Lobe	21	0.000	3.68	1.000	-50	-38	24	
R	Limbic Lobe	236	0.000	4.30	0.405	34	-18	-30	20
R	Insula	20	0.000	3.84	1.000	42	-6	-2	
R	Thalamus	34	0.000	4.69	0.063	4	-24	10	

Kapitel 5

Diskussion

Im folgenden Abschnitt möchte ich ausführlicher auf das bestehende Probanden-Kollektiv, die angewandte Methodik, sowie zu den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit im Vergleich zur themenverwandten Literatur und Forschung eingehen und diese Punkte diskutieren.

5.1 Das Probanden-Kollektiv

Insgesamt haben 17 Probanden an vorliegender Studie teilgenommen. Darunter befanden sich drei Männer und 14 Frauen mit einem Durchschnittsalter von 24,9 Jahren. Unter den gegebenen Bedingungen und den resultierenden Versuchsergebnissen sollen folgende Punkte diskutiert werden:

- Kollektivgröße und Aussagestärke
- Variabilität der Übungszeit
- Verhältnis Männer zu Frauen
- interindividuelle Begabung und Ausprägungsgrad der Händigkeit

5.1.1 Kollektivgröße und Aussagestärke

Es stellt sich die Frage, in wie weit Ergebnisse eines relativ schmalen Kollektivs (von 17 Probanden) als hinreichend aussagekräftig bezeichnet werden können, um Rückschlüsse auf motorische Lern- und Verarbeitungsprozesse, sowie auf die daraus resultierende Veränderung in der Hirnstruktur zu ziehen.

Gewöhnlich sind die Kollektive der Studien, welche die funktionelle MRT als Verfahren einsetzen eher klein. Im Durchschnitt betragen Kollektive solcher Studien nur zwischen 6 und 10 Probanden (Karnath & Thier, 2006)[656]. So gesehen zählt die vorliegende Studie mit 17 Probanden und insgesamt 34 Messungen (vor und nach dem Umlernen) sicherlich zu denen mit großem Kollektiv-Umfang.

5.1.2 Variabilität der Übungszeit

Weiterhin stellt sich die Frage, ob sich eine fest vorgegebene Übungszeit pro Tag, noch deutlicher in funktioneller und struktureller Veränderung ausgedrückt hätte.

Durch die im vorliegenden Versuch stark variierende Motivation der einzelnen Teilnehmer hinsichtlich Übungszeit entsteht andererseits eine interessante Grundlage für mögliche Korrelationen von Variablen.

In einer aktuellen Publikation (Driemeyer *et al.*, 2008), die das Jonglieren als motorische Lernaufgabe nochmals unter neuen Aspekten untersucht hat, zeigte sich dass die qualitative Veränderung, also das Erlernen einer neuen motorischen Aufgabe ausschlaggebender für die Strukturveränderung des Gehirns ist, als eine lange Trainingszeit der bereits erlernten Aufgabe.

Daraus kann auch für die vorliegende Studie abgeleitet werden, dass selbst bei einer relativ kurzen mittleren Trainingszeit von 41,2 Tagen, durchaus mit einer relevanten strukturellen Veränderung gerechnet werden kann.

5.1.3 Verhältnis Männer zu Frauen

Das Überwiegen des weiblichen Geschlechts (14:3) bei der Wahl des Probanden-Kollektivs, sowie mögliche andere inter-individuelle Eigenschaften beeinflussen das Ergebnis schon deswegen wenig, weil alle Tests „gepaart“ sind.

Ich möchte jedoch an dieser Stelle in einem kurzen Exkurs auf Unterschiede beim Erlernen und Umlernen feinmotorischer Fertigkeiten zwischen Männern und Frauen eingehen. Heute ist bekannt, dass es zu Unterschieden zwischen den Geschlechtern hinsichtlich funktionaler Asymmetrien in Bezug auf Händigkeit kommen kann (Karnath & Thier, 2006)[602]. Mit funktionalen Asymmetrien sind Leistungsunterschiede zwischen den Hirnhemisphären in Bezug auf Wahrnehmung, Kognition und motorischer Kontrolle gemeint.

Es wurde eine Studie publiziert die aussagt, dass der weibliche Hormonspiegel das Ausmaß der Lateralisierung von kognitiven Funktionen beeinflusst. Es wurde festgestellt, dass die Kommunikation zwischen den Hemisphären, d.h. die funktionale Lateralisierung in der 2. Phase des Menstruationszyklus durch den erhöhten Progesteronspiegel gehemmt wird (Hausmann & Güntürkün, 2000, Karnath & Thier, 2006).

Insgesamt kann aufgrund neuer Publikationen an dieser Stelle angenommen werden, dass Frauen offenbar statistisch betrachtet über eine geringere funktionale Asymmetrie zwischen den Hemisphären verfügen. Es wird in diesem Zusammenhang diskutiert ob die Unterschiede eher auf hormonelle oder auch auf soziale Einflussfaktoren zurück zu führen sind. Es ist bekannt, dass eine ca. 2 – 3,5% größere Linkshändigkeitsprävalenz bei Männern im Vergleich zu Frauen existiert.

5.1.4 EHI und Händigkeitsbestimmung

In diesem Zusammenhang sollte darauf hingewiesen werden, dass es in einem solchen Probanden-Kollektiv natürlich zu Variabilitäten im Ausprägungsgrad der Händigkeit (siehe Durchschnittswert der EHI 1.6.1) und feinmotorischen Geschicklichkeit kommt. Geschicklichkeit ist neurophysiologisch betrachtet als „Zusammenspiel räumlicher und zeitlicher Variablen in Relation zu einer bestimmten Aufgabenstellung“ (Karnath & Thier, 2006) definiert. Die Händigkeitsbestimmung erfolgte in vorliegender Studie durch die EHI (Oldfield, 1971). Dieses Testverfahren hat sich bereits in vielerlei Studien, die sich mit dem Thema „Händigkeit“ beschäftigt haben, bewährt. Bei diesem Verfahren versucht man zu ermitteln, welche Hand bei der Durchführung bekannter Tätigkeiten dominant ist, wie z.B. beim Zähneputzen, Malen, Werfen, mit welchem Fuß bevorzugt „gekickt“ wird, mit welcher Hand die Schere beim Schneiden geführt wird, etc.

Am ehesten kann die Händigkeit als ein lebendiges Kontinuum dargestellt werden. Dieses reicht vom ausgeprägten Linkshänder bis zum ausgeprägten Rechtshänder und enthält dabei alle Zwischenformen. Dies kann mit Hilfe des EHI-Quotienten, der von -1 (Linkshänder) bis +1 (Rechtshänder) alle Zwischenstufen zulässt, passend bestimmt werden und ist somit in vorliegender Arbeit das Verfahren der Wahl, um die Händigkeit zu bestimmen.

Es wäre sicherlich möglich gewesen, genaue Aufnahmekriterien für die Zulassung zur Teilnahme an dieser Studie zu definieren was die Vorgabe der

Übungszeit, das Geschlecht und Händigkeit betrifft. Dies war jedoch nicht Ziel dieser Untersuchung. Im Gegenteil sollte die interindividuelle Variabilität eine Möglichkeit anbieten, um einen breiteren Untersuchungs-Spielraum entstehen zu lassen.

5.2 Methodik der „funktionellen MRT“

Die Methode des fMRT ist ein relativ junges Verfahren, welches als Weiterentwicklung der klassischen Magnetresonanztomographie gesehen werden kann. Hiermit können Änderungen der Hirnaktivität aufgrund von Änderungen des Hirnstoffwechsels sichtbar gemacht werden. Rückschlüsse auf die Lokalisation der Aktivierung kann in Form von Wahrscheinlichkeiten berechnet werden.

Im Rahmen dieser Studie möchte ich einige Faktoren der Technik und der Rahmenbedingungen diskutieren, die unter Umständen einen Einfluss auf die Ergebnisse der fMRT- Daten haben könnten.

Das Schreiben ist eine Tätigkeit, bei welcher eine große Anzahl an Muskeln aktiviert wird. Dies bringt Unruhe in die Lage des Probanden im MRT und kann sich somit auf die Schärfe der Bildgebung auswirken. Wie im Klinikalltag deutlich wird, ist einer der wichtigsten Voraussetzungen, dass die untersuchte Person möglichst bewegungslos im MRT liegt. Es werden daher oft sedierende Medikamente verabreicht, um diese wichtige Rahmenbedingung zu schaffen. Ganz wichtig war mir daher, dass trotz motorisch aufwändiger Schreibbewegung mit Hilfe der fixierenden Kopfspule und der passenden Schreibvorrichtung (vgl. Abschnitt 3.2.3), eine relativ ruhige Lage des Probanden im MRT gewährleistet bleibt. Trotzdem muss an dieser Stelle diskutiert werden, ob evtl. Mitbewegungen anderer Muskelgruppen die Ergebnisse beeinflusst haben könnten. Auch der hohe Lärmpegel durch die rotierenden Gradientenspulen (akustisches Rauschen: 100 dB SPL, 1-2 kHz) hat über das Hören Einfluss auf Hirnaktivität und somit auf die Ergebnisse der Daten. Die Frage, wie sich die reine Schreibbewegung mit allen zugehörigen Koordinations- und Verarbeitungsprozessen, ohne äußere Einflussfaktoren bildlich darstellt, bleibt offen.

Weiterhin sei die Frage nach den Grenzen der fMRT-Methodik diskutiert. Fraglich ist, ob trotz hoher räumlicher und bildlicher Auflösung (< 3 mm) - die zeitliche Auflösung der fMRT präzise genug ist, um die feinen Verän-

derungen in den Stoffwechselfvorgängen adäquat zu erfassen. Diese Frage stellt sich im Hinblick auf andere, klassische Verfahren, die eine höhere zeitliche Auflösung gewährleisten, wie z.B. EEG (Elektroenzephalographie) und ERP (Event-Related Potential), die jedoch bei gegebener Fragestellung für die Messung unpassend wären. Die hier offen stehenden Fragen werden in Zukunft sicherlich durch weiter entwickelte, präzisere MRT-Technologie („Signal to Noise Ratio“-Verbesserung, magnetische Flussdichte des MRT von 3 bis zu 8 Tesla, schnellere Sequenzen) befriedigender beantwortet. Sicher ist jedoch, dass die wegweisenden Erkenntnisse, die bisher am Menschen über Plastizität und Reorganisation erbracht wurden, vor allem durch die funktionelle Bildgebung gewonnen werden konnten.

Für diese Studie kann gesagt werden, dass die fMRT in Bezug auf gegebene Fragestellung als nicht-invasives, Gesundheits-schonendes und Nebenwirkungsarmes Verfahren (keine schädliche Strahlenbelastung, keine ionisierende Strahlung, kein Kontrastmittel) als geeignet bezeichnet werden kann.

5.3 Methodik der „strukturellen MRT“

Zielsetzung dieser Studie ist unter anderem die Darstellung der anatomisch-strukturellen Hirnveränderung nach Übung des Schreibens mit Links zu erfassen. Durch die VBM- Methodik wurden bereits in vielerlei Studien (Draganski *et al.* , 2006, Krams *et al.* , 1999, Lüders *et al.* , 2004, May *et al.* , 1999, Shah *et al.* , 1998, Sowell *et al.* , 1999, Vargha-Khadem *et al.* , 1998, Woermann *et al.* , 1999, Wright *et al.* , 1995) relative, lokale Struktur-Unterscheide innerhalb untersuchter Probanden-Kollektive errechnet.

Im Rahmen der vorliegenden Studie kann die VBM ebenfalls als geeignete Methodik zur Beantwortung der Fragestellung angewendet werden. In den Ergebnissen (vgl. Abschnitt 4.2.2) hat sich gezeigt, dass die Wahrscheinlichkeit für ein vermehrtes Auftreten Grauer Substanz zunimmt. Auch über relative Volumen-Änderungen innerhalb weißer Substanz wurde in anderen Studien mittels VBM Aussagen publiziert (Draganski *et al.* , 2006).

Dennoch steht trotz dieser großartigen Technologie immer noch die Frage zur Diskussion wie sich eine solche Veränderung auf rein mikroskopischer d.h. zellulärer Ebene darstellen könnte. Diesen Punkt habe ich eingehender im Abschnitt 5.5.2.2 auf Seite 49 ausgeführt und diskutiert.

Weiterhin ist die VBM sensitiv für Fehlregistrierungen im Normalraum, da es durch Bewegung des Probanden während jeder Messung im Scanner, zu Bewegungsartefakten kommen könnte. Dies könnte sich auf die Klassifizierung der Daten im Segmentierungsschritt auswirken. Andererseits könnten innerhalb einer Gruppe auch Unterschiede der relativen Intensität der Voxel grauer Substanz im Vergleich zu weißer Substanz vorliegen. Zuletzt könnten einige der Probanden unterschiedlich im MR-Scanner platziert worden sein was ebenfalls zu Fehlregistrierungen im Normalraum führen kann. Solche Gründe könnten dafür verantwortlich gemacht werden, dass unterschiedliche Voraussetzungen entstehen, die jedoch durch die VBM mit detektiert werden und so möglicherweise Einfluss auf die gemessenen Daten haben könnten.

5.4 Funktionelle MRT-Ergebnisse

Insgesamt zeigen die Ergebnisse dieser Studie signifikante Aktivierungen in Hirnarealen, die im Zusammenhang mit Motorik und deren Verarbeitung stehen.

In den Ergebnissen (vgl. Abschnitt 4.1 auf Seite 27) werden Mehraktivierungen von Arealen aufgeführt die in Verbindung mit motorischen Leistungen stehen, wie sie beim Schreiben im Normalfall erwartet werden. Belegt wurde dies durch eine Vielzahl funktioneller Bildgebungsstudien (Ceballos-Baumann *et al.*, 1997, Ibanez *et al.*, 1999, Seitz *et al.*, 1997, Sugihara *et al.*, 2006). Ziel dieser Arbeit ist es jedoch nicht, detaillierter auf die Grundlagen der Hirnaktivierung einzugehen, die beim Schreiben an sich auftritt.

Interessanterweise ergeben sich für den Vergleich „Vorher versus Nachher“ Aktivierungen in Bereichen der SMA, im Vergleich „Nachher versus Vorher“ dagegen Aktivierungen im linken Kleinhirn. Solche Aktivierungsmuster (in SMA und Kleinhirn) finden sich im Vergleich „Links versus Rechts“ (neben den erwarteten Aktivierungsmustern, wie sie für Koordination, Planung und Ausführung der Schreibbewegung nötig sind) wieder.

Unter Einbeziehung des Zeitparameters (vor und nach dem Umlernen) werden die Ergebnisse in Abschnitt 4.1.1 auf Seite 28 besser verständlich. Aktivierungsmuster vor dem Training scheinen nach einer längeren Trainingsphase in anderen Arealen aufzutreten. Man erkennt, dass sich der Fokus der Hirnaktivität, beim ersten Schreiben mit Links (A-Paradigma) und mit wachsender Routine nach Übung dieser komplexen motorischen Aufgabe (B-Paradigma), von der SMA zum Kleinhirn hin verlagert.

Dieses Phänomen der Verlagerung wird auch als funktionelle kortikale Plastizität bezeichnet. (Doyon & Benali, 2005) haben sich für dieses Phänomen interessiert. Es hat sich gezeigt, dass das Gehirn beim Erlernen motorischer Fertigkeit einen Prozess durchmacht, der in unterschiedlichen Phasen abläuft. Ein solcher Lernprozess, und die damit verbundene funktionelle Plastizität ist eine wesentliche Voraussetzung zur Erlangung motorischer Routine. Dass sich Hirnaktivität durch Übung, so wie sich in vorliegenden Ergebnissen gezeigt hat, von einem zum anderen Areal verschieben kann, steht auch in Übereinstimmung mit Ergebnissen anderer Veröffentlichungen (Costa *et al.* , 2004, Karnath & Thier, 2006, van Mier *et al.* , 1998).

An dieser Stelle soll kurz auf die Lateralität eingegangen werden. Zum neuroanatomischen Grundwissen gehört, dass das Kleinhirn seine Information an die ipsilaterale Körperhälfte weiterleitet. Aufgrund dessen ist es verständlich, dass beim Vergleich „Nachher versus Vorher“ (nach Training mit Links), die linke Kleinhirnhemisphäre stärker aktiviert wird als die rechte.

Der Motokortex leitet seine Information über die Pyramidenbahn hauptsächlich dem kontralateralen Effektor zu. Erfahrungsgemäß müsste es daher beim Linksschreiben eher vermehrt zu Aktivierungen im kontralateralen Motokortex, also rechts, kommen. Entgegen dieser Erwartung hat sich jedoch Mehraktivierung über der rechten und linken SMA, also auch ipsilateral gezeigt. Wie oben schon angedeutet, wird davon ausgegangen, dass die Information über die bekannte motorische Fertigkeit „Schreiben mit Rechts“ im Gehirn gespeichert, und bei Bedarf abrufbar ist. Es ist vorstellbar, dass zu Anfang des Umlernprozesses Wissen über motorische Abläufe zum Schreiben mit Rechts aus Speichern des (linken) Gehirns gezogen werden, um dann auf die linke Hand übertragen zu werden. Die Ergebnisse anderer Studien (Halsband *et al.* , 1993, Passingham, 1987) zeigen, dass die SMA eine Rolle beim internen Erinnern von motorischen Sequenzen und bei der Wiederherstellung von selbst initiierten Bewegungen spielt (Passingham *et al.* , 1989). Dies könnte eine mögliche Erklärung dafür sein, dass Bereiche der linken SMA beim Vergleich „Vorher versus Nachher“ mehr aktivieren.

5.4.1 Zusammenfassend Bewertung

Auf der Basis der vorliegenden Studie und der daraus folgenden funktionellen Ergebnisse, können Informationen über motorische Lern- und Verarbeitungsprozesse gewonnen werden. Es wurden Daten über eine Veränderung

der Hirnaktivierung beim Umlernen einer bekannten motorischen Fertigkeit gewonnen. Beim Linksschreiben treten funktionellen Mehraktivierungen von Arealen auf, die für die Hand-Motorik und deren Koordination und Verarbeitung verantwortlich sind.

Eine Aktivierung vor dem Umlernen zeigt sich vordergründig über Arealen der SMA. Nach der Umlernphase tritt vermehrt Aktivierung an veränderter Lokalisation, nämlich im Kleinhirn, auf. Die SMA spielt eine wichtige Rolle im bewussten Stadium der Planung von motorischen Handlungsabfolgen (Halsband & Lange, 2006, Perez *et al.*, 2008, Tankus *et al.*, 2009). Auch spielt die SMA eine maßgebliche Rolle bei der Vorbereitung (Cui & Deecke, 1999) und Initiierung (Kermadi *et al.*, 1997) komplexer Bewegungsmuster. Die Ergebnisse weiterer Studien zeigen, dass die SMA beim Erinnern und Abrufen interner Bewegungsmuster maßgeblich beteiligt ist (Halsband *et al.*, 1993). Vor diesem Hintergrund kann diskutiert werden, ob es über die SMA zu einem Abruf der schon vorhandenen Information des Schreibens aus zerebralen Speichern und somit zur Übertragung dieser motorischen Information auf die andere Hand kommt.

Das Kleinhirn spielt eine essentielle Rolle bei jedem Vorgang motorischen Lernens und motorischer Kontrolle innerhalb der Routine (Saywell & Taylor, 2008). Es steht im Zentrum der Steuerung und Feinabstimmung stützmotorischer Anteile von Haltung und Bewegung (Spinocerebellum) und der im Großhirn entworfenen Zielmotorik (Pontocerebellum) (Trepel, 2008).

Insgesamt können anhand vorliegender Ergebnisse folgende mögliche Prinzipien funktioneller Verhaltensweisen konkludiert werden. Beim Umlernen bekannter, motorischer Fertigkeit verändern sich Aktivierungsmuster vor und nach dem Umlernen. Es könnte angenommen werden, dass Aktivierungen aus Arealen bewusster motorischer Verarbeitung (SMA) zu Arealen verschoben wird, die routinemäßig für die Steuerung und Feinabstimmung der Motorik (Cbl) verantwortlich sind. Da die linke SMA eine zentrale Rolle in Bezug auf Abruf und Erinnerung interner Bewegungsmuster einnimmt könnte davon ausgegangen werden, dass das Gehirn fähig ist, auch sehr komplexe feinmotorische Information abzurufen und diese auf die kontralaterale Körperhälfte zu übertragen.

5.5 Strukturelle MRT-Ergebnisse

Im Folgenden werden die Ergebnisse des strukturellen Teils dieser Studie (vgl. Abschnitt 4.2) aufgegriffen und im Vergleich zu themenverwandter Literatur diskutiert.

5.5.1 Beziehung zwischen struktureller Plastizität und individueller Trainingszeit

Mit dieser Studie kann eine signifikante Beziehung ($p < 0,00005$) zwischen struktureller, anatomischer Veränderung des Gehirns und den Minuten der Übungszeit aufgezeigt werden.

Durch Langzeit-Training des beidhändigen Tippens von professionellen Schreibkräften konnte eine Zunahme innerhalb grauer Substanz aufgezeigt werden (Cannonieri *et al.*, 2007). Es ist jedoch eine brisante Frage ob es bereits durch eine relativ kurze Übungszeit, wie in der vorliegenden Studie, zu solchen Veränderungen in der Hirnanatomie kommen kann.

In einer aktuellen Veröffentlichung wurde aber bestätigt, dass es viel mehr auf die qualitative Veränderung (z.B. das Erlernen einer ungewohnten motorischen Fertigkeit), als auf die Zeitspanne der Wiederholungen der bereits erlernten Fertigkeit ankommt, dass strukturelle Veränderung des Gehirns „passiert“ (Driemeyer *et al.*, 2008).

5.5.2 Veränderung grauer Substanz mit Trainingszeit

Mit Hilfe der VBM-Technik (Ashburner & Friston, 2000) gelang es in der vorliegenden Untersuchung feine und regionale Veränderungen in der Hirnanatomie aufzuzeigen. Inspiriert hat mich bei vorliegender Arbeit insbesondere die Studie von Draganski *et al.* (Draganski *et al.*, 2004), die aufzeigte, dass es zu plastischen Veränderungsprozessen in der Hirnstruktur von erwachsenen Probanden kommt, die das Jonglieren neu erlernen. Mit dieser Arbeit prägt er den Begriff der kortikalen Plastizität neu. Dort wird dargestellt, dass kortikale Plastizität nicht nur funktionelle, sondern auch anatomische Veränderungen einschließt. In weiteren Studien wurden mit der gleichen Methodik (Draganski *et al.*, 2006, Mechelli *et al.*, 2004) ähnliche Ergebnisse bezüglich struktureller Plastizität und Motorik erreicht. Noch nicht untersucht wurde bisher die Frage, ob es durch Training einer schon

bekannten komplex-motorischen Aufgabe auch zu Veränderungen der Hirnstruktur kommt, wenn auf die andere Hand umgelernt wird.

Nicht nur in welchen Arealen mögliche Veränderungen auftreten könnten, sondern auch ob sich hinsichtlich der Lokalisation Parallelen zu den vorliegenden funktionellen Ergebnissen ziehen lassen, soll in der vorliegenden Untersuchung diskutiert werden.

5.5.2.1 Graue Substanz Zunahme Nachher versus Vorher mit Trainingszeit

In den Ergebnissen der Untersuchung (vgl. Abschnitt 4.2.2) haben sich insbesondere Veränderungen innerhalb grauer Substanz im rechten Hippocampus ergeben. Der Hippocampus wird dem limbischen System zugeordnet und liegt größtenteils im Schläfenlappen an der Medialwand des Seitenventrikelunterhorns. Mit seinem Endstück bildet er den Pes hippocampi und schwingt sich bogenförmig, entsprechend der Rotationsbewegung der Hemisphären in der Embryonalentwicklung, bis zum kaudalen Ende des Corpus callosum.

Dass strukturelle Veränderung des rechten Hippocampus mit dem Training des Linksschreibens auftritt, lässt annehmen, dass diese Struktur am Lernen von motorischen Abfolgen beteiligt sein könnte. Es wird angenommen, dass diese motorischen Sequenzen durch Üben vermehrt in die Routine übergehen und somit zu einem Teil des motorischen Gedächtnisses werden. Ähnliches wurde in themenverwandter Literatur zur Funktion des Hippocampus diskutiert. Er wird als Teil eines funktionellen Systems mit der Assoziation komplexer und multimodaler Information wie Bewegungsrichtung und Geschwindigkeit von Bewegung in Verbindung gebracht. Darüber hinaus mit der Verfestigung solcher Information in Form von neuen Gedächtnispfaden (Hölscher, 2003). Andere Autoren behaupten, dass der Hippocampus unter anderem in die Konsolidierung von Erinnerungen, die mit motorischen Sequenzen zusammenhängen, mit eingebunden ist um diese nachträglich zu optimieren (Albouy *et al.* , 2008).

Vorliegende Ergebnisse lassen annehmen, dass der rechte Hippocampus nach einer Übungszeit eine Art Verbindung zu Hirnarealen aufbauen kann, die mit der langfristigen Speicherung von motorischen Sequenzen des Linksschreibens zusammenhängen. Im Einklang dazu stehen neuere Erkenntnisse, die besagen, dass die Wiederauffindung und das Abrufen bereits erlernter Sequenzen ganz besonders von der Hippocampus-Formation abhängt (Lehn

et al., 2009, Ross *et al.*, 2009). Der Hippocampus kann als Glied einer neuronal ablaufenden Kette betrachtet werden, das in das Umlernen motorischer Sequenzen mit eingebunden ist.

Es wäre vorstellbar, dass über diese Struktur Informationen zu bereits erlernten motorischen Abläufen zum Linksschreiben wieder aufgefunden werden können. Diese werden verfestigt und auch letztendlich in Bezug auf Bewegung und Geschwindigkeit optimiert.

5.5.2.2 Graue Substanz Abnahme Nachher versus Vorher mit Trainingszeit

In den vorliegenden Ergebnissen (vgl. Abschnitt 4.2.3) wird deutlich, dass es nach dem Training des Linksschreibens zu einer Abnahme der Konzentration grauer Substanz in der BA 6 der PMA beider Hemisphären kommt. Die BA 6 ist Teil der sekundär-bzw prämotorischen Rinde. Sie befindet sich in unmittelbarer Nachbarschaft zu dem Areal der M1 (s. Homunculus) auf welchem der „hand knob“ abgebildet ist (Yousry *et al.*, 1997). Islam *et al.* entdeckte eine bilaterale Aktivitätsabnahme in der BA6, die bei linkshändiger Ausführung einer motorischen Aufgabe in Patienten mit Schreibkrampf auffiel (Islam *et al.*, 2009).

Insgesamt stellt sich die Frage warum eine Abnahme grauer Substanz nach dem Training errechnet wurde und wie sich solche strukturelle Veränderung auf neuronaler Ebene darstellen könnte.

Die VBM-Methode errechnet Daten zur Veränderungswahrscheinlichkeit lokaler und struktureller Konzentrationen, ungeachtet der Tatsache ob es sich um graue oder weiße Substanz handelt (Ashburner *et al.*, 2007, Ashburner & Friston, 2000). Mittels VBM kann eine Aussage darüber gemacht werden, inwiefern sich das Verhältnis dieser zwei Grundstrukturen verändert. Zu Gunsten grauer oder weißer Substanz.

Wie dies auf zellulärer, molekularer und atomarer Ebene genau vor sich geht, muss mit anderen Methoden untersucht werden. Es könnte eine Veränderung auf Zellebene, also der Dichte der neuronalen Faserverbindungen diskutiert werden. (Kleim *et al.*, 2004) untersuchten auf zellulärer Ebene die kortikale Synaptogenese an Mäusen während diese motorisch trainiert wurden. In dieser Studie wird aufgezeigt, dass motorisches Training sowohl eine Veränderung in der Anzahl der Synapsen, als auch in der Neuronendichte und Synapsendichte hervorrufen kann. Zur Diskussion steht also auch

bei vorliegenden Ergebnissen, ob motorisches Training durch vermehrtes Beanspruchen besagter Areale eine neue Formation dieser zellulär-neuronalen Ebene hervorrufen kann. Es hat sich gezeigt (Karnath & Thier, 2006), dass das Gehirn durch neue Erfahrungen permanent neue synaptische Verbindungen eingeht, neue Neuronenverbände, Dendriten und Axone ausbildet und vermehrte Aktivität in Gliazellen aufzeigt. Somit ist das Gehirn fähig den Stoffwechsel (Angiogenese) zu verändern und auch die Integration neuer Neurone einzurichten. An dieser Stelle muss jedoch gesagt werden, dass die hier verwendete Untersuchungsmethodik dafür ungeeignet ist, um Aussagen über ein Verhalten auf dieser Ebene machen zu können. Es kann daher lediglich ein erneuter Anstoß gegeben werden, die vorliegenden Ergebnisse auch als Hinweis dafür aufzufassen, dass strukturelle Prozesse auf molekularer und zellulärer Ebene ablaufen könnten.

An dieser Stelle ist es mir wichtig darauf hinzuweisen, dass bei einer durchschnittlichen Übungszeit des Linksschreibens von 41 Tagen kaum davon ausgegangen werden kann, dass die verminderte Konzentration grauer Substanz auf die Vernachlässigung der rechten Hand beim Schreiben zurückzuführen ist. Vielmehr lässt diese Abnahme wie sie in vorliegender Arbeit nach dem Training auftritt vermuten, dass die benachbarte weiße Substanz an dieser Stelle zugenommen haben könnte. Es wäre denkbar, dass sich in der BA 6 „Nachher“ graue Substanz als Abnahme errechnet, und sich gleichzeitig an derselben Stelle vermehrt weiße Substanz formiert hat. Es könnte eine Abnahme grauer Substanz zu Gunsten weißer Substanz stattgefunden haben.

5.5.3 Veränderung der Weißen Substanz

Im Folgenden wird die strukturelle Veränderung innerhalb der weißen Substanz diskutiert.

5.5.3.1 Weiße Substanz Zunahme Nachher versus Vorher mit Trainingszeit

Der weiter oben genannte Diskussionspunkt, dass sich eine Abnahme grauer Substanz (vgl. Abschnitt 5.5.2.1) in einer Zunahme der Konzentration weißer Substanz auswirken könnte, wird in folgendem Abschnitt erneut aufgegriffen.

Zu unserem größten Erstaunen, wie sich in den Ergebnissen zeigt (vgl. Abschnitt 4.2.4, hat sich nach dem Umlernen eine Zunahme der Dichte weißer Substanz innerhalb von BA 6, bilateral errechnet.

Zur Diskussion steht, ob sich in den Arealen BA 6 der PMA beidseits eine Umformierung von grauer in benachbarte weiße Substanz ergeben haben könnte.

Ein mögliches Erklärungsmodell dafür ist, dass sich nach dem Training vermehrt assoziative Fasern innerhalb weißer Substanz ausgebildet haben, um einen Informationsaustausch- und Abgleich über die Steuerung und Planung des Linksschreibens zwischen beiden Hemisphären besser zu ermöglichen. Interessant ist, dass sich in beiden Hemisphären Veränderungen zeigen. Da das Linksschreiben umgelernt wird, könnte angenommen werden, dass das Gehirn im Stande ist Assoziationen auszubilden um auf gespeicherte Information über das Rechtsschreiben zuzugreifen. Auch ist es möglich, dass im Gehirn auf diese Weise interhemisphärisch Bewegungskonzepte zur Planung und Steuerung des Linksschreibens ausgetauscht werden. Der kontralateralen Hemisphäre könnten diese Informationen zur „Verfügung“ gestellt werden, um das Lernen dadurch noch effizienter zu gestalten.

5.5.3.2 Weiße Substanz Abnahme Vorher versus Nachher mit Trainingzeit

So wie sich in den Ergebnissen gezeigt hat (vgl. Abschnitt 4.2.5), findet sich eine Abnahme innerhalb weißer Substanz im rechten Anterioren Cingulären Cortex, in der rechten Insula, dem Gyrus frontalis inferior links, Gyrus parahippocampalis rechts, und im Lobus temporalis superior beidseits.

Vom heutigen Standpunkt der Forschung aus betrachtet, wird diesen Hirnarealen bisher keine wichtige Bedeutung bezüglich motorischer Lernprozesse zugesprochen. Trotzdem sollen diese Areale der Vollständigkeit halber im Folgenden nacheinander aufgeführt werden. Diese werden vor dem Hintergrund des derzeitigen Wissens zum jeweils zugeordneten Funktionsbereich besprochen.

Der Anterioren Cingulären Cortex gehört zum Präfrontalcortex und ist mit dem Parietalcortex und dem Motocortex verbunden. Eine Vielzahl von Funktionen werden von hier aus gesteuert, unter anderem die Entscheidungsfindung, die Steuerung komplexer Lernvorgänge und des Sozialverhaltens. Der Anterioren Cingulären Cortex ist auch einem sog. Motivationsschalt-

kreis zugehörig. Dieser spielt eine Rolle bei der Steuerung, dem Erlernen und der Ausführung von Verhaltensweisen und Entscheidungsprozessen. Diesem komplex- neuronalen Netzwerk scheint ein belohnungs- gerichtetes Verhalten als Funktion zu Grunde zu liegen (Schweimer, 2006). Warum sich im Vergleich Vorher vs. Nachher eine Änderung des Anterioren Cingulären Cortex der rechten Hemisphäre einstellt ist bisher in der Literatur nicht beschrieben. Es ist möglich, dass der Anterioren Cingulären Cortex bei seinen vielfältigen Aufgaben auch einen Platz in einer neuronal- ablaufenden Kette beim Umlernen des Schreibens einnimmt.

Zu den phylogenetisch ältesten Anteilen des Gehirns gehört die Insula, die im Laufe der Entwicklung von den anderen Hirnlappen (Temporallappen und Parietallappen) überwachsen und umschlossen wurde. Der Funktion nach gehört diese Region in erster Linie zum multisensorischen Kortex und zum limbischen System. Dieser Bereich wird oft mit dem Schlagwort „Suchtverhalten“ assoziiert. Die vorderen Anteile werden eher der Geschmackswahrnehmung und die hintern der akustischen Wahrnehmungen und denen aus der Skelettmuskulatur zugeordnet. In der Insula ist ein Teil der Lage- und Bewegungswahrnehmung anzusiedeln. Bekanntlich steht dieser Bereich auch im Informationsaustausch mit der Amygdala, Hypothalamus und dem Hirnstamm (Trepel, 2008).

Linkshemisphärisch stellt sich ein Focus im Gyrus frontalis inferior dar. Dieses Gebiet wird in drei Bereiche unterteilt: in die pars opercularis, triangularis und in die pars orbitalis. Zytoarchitektonisch umfasst dieses Areal die BA 44, 45 und 47. In der BA 44 ist auch das motorische Sprachzentrum oder Broca- Zentrum lokalisiert (beim Rechtshänder zumeist linkshemisphärisch).

Weiterhin ergibt sich rechtshemisphärisch ein Focus im Gyrus parahippocampalis. Diese Struktur ist Teil des medialen temporalen Cortex und liegt, wie der Name besagt, neben dem Hippocampus. Auch spielt dieses Areal als Teil des medialen Temporallappensystems und somit auch des limbischen Systems eine Rolle bei der Überführung neuer Information in das deklarative Gedächtnis. Damit ist es für das Lernen unerlässlich. Der Hippocampus steht mit dem Gyrus parahippocampalis in enger Wechselwirkung und wird auch dem Papez-Neuronenkreis zugeordnet. Soweit heute bekannt, ist die Aufgabe des medialen Temporallappensystems eine Art zeitliche und örtliche Verbindung zur gesamten präsenten Information zu bilden. Der Aufruf

assoziativer Verbindungen von nur einem Teil des Kontextes reicht aus um die Gesamtsituation wieder herzustellen.

Zuletzt zeigt sich eine Veränderung im Gyrus temporoalis superior beidseits. Dieses Areal bildet mit der Fissura Sylvii die Obergrenze des Lobus temporalis. Dieser Bereich ist anatomischer Sitz von funktionell relevanten Zentren der Sprachorganisation (BA 22- neben BA 40 Teil des Wernicke Areals und sensorischen Sprachzentrums) und der Verarbeitung akustischer Reize (BA 41 und 42). Durch temporo-limbische und die neokortikale Assoziationsfaserbündel ist er eng in das heteromodale (polymodale) assoziative kortikale Netzwerk eingebunden.

5.5.4 Zusammenfassende Bewertung

Erstens ergeben sich durch Umtrainieren des Schreibens auf die linke Hand beim Erwachsenen Wahrscheinlichkeitsänderungen im Auftreten Grauer Substanz im rechten Hippocampus. Die Funktion dieser Struktur wird heute insbesondere mit der Optimierung und Erinnerung von motorischen und zeitlichen Sequenzen in Verbindung gebracht (Lehn *et al.*, 2009, Ross *et al.*, 2009). Wir gehen davon aus, dass die Zunahme grauer Substanz im Hippocampus in dieser Studie auch auf eine Verfestigung von motorischen Sequenzen, nach dem Umlernen, hinweisen kann (Albouy *et al.*, 2008).

Zweitens kommt es im Vergleich „Nachher versus Vorher“ zu einer Abnahme der Konzentration grauer Substanz über der BA 6 der SMA in beiden Hemisphären. Die BA6 ist auch für die Ausführung der Handmotorik mit verantwortlich (Tankus *et al.*, 2009). Es könnte angenommen werden, dass Training mit Links zu einer relativen Abnahme grauer Substanz über diesen Arealen führt, die jedoch auch für eine Zunahme benachbarter Zellstrukturen sprechen könnten.

Hinsichtlich der Interpretation der Ergebnisse (vgl. Abschnitt 5.5.2.2) können zwei unterschiedliche Erklärungsansätze zur Bilateralität angeboten werden: 1) Schreiben, welches als motorische Fertigkeit beide Hände involviert, könnte ein bilaterales, synchrones Auftreten der strukturellen Veränderung erklären. 2) ebenso könnte ein solches Verhalten auf eine assoziative Aktivität des Gehirns hinweisen, dass beim Umlernen Information zum Schreiben zwischen beiden Hemisphären austauscht.

Wir vermuten einen Reorganisationsprozess, getriggert durch das Umlernen, der sich in einer Verstärkung (Zunahme) assoziativer, neuronaler

Verbindungen innerhalb der BA6 der weißen Substanz widerspiegelt. Dieses könnte auch als Unterstützung dafür dienen, dass ein interhemisphärischer Informationsaustausch von statten geht.

5.6 Parallele Plastizität

Häufig werden funktionelle und strukturelle Plastizität separat untersucht. Im Folgenden soll diskutiert werden, ob die Areale funktioneller und struktureller Veränderungsmuster beim Linksschreiben ihrem Aufgabenbereich nach miteinander in Beziehung stehen könnten. Kann aus vermehrter Aktivierung von Neuronenverbänden in umschriebenen motorischen Arealen beim Training die strukturelle Veränderung resultieren? Es wurde bereits in anderen Studien beschrieben, dass strukturelle Veränderung auf synaptischer und neuronaler Ebene durch motorisches Training induziert werden kann (Kleim *et al.*, 2004). Aufgrund dessen kann angenommen werden, dass aus der vorausgegangenen neuronalen Mehraktivierung auch eine strukturelle Veränderung resultiert bzw diese parallel vonstatten geht. Es ist zu bemerken, dass eine solche Aussage auf der Basis der hier verwendeten Methodik nicht ausreichend gestützt werden kann.

Auch in einigen neueren Studien, die sich ähnlicher Methodik (VBM) bedienten, konnten hoch interessante Aussagen zu strukturellen und funktionellen Verhaltensweisen gemacht werden. In Bezug auf Händigkeit wurde eine relevante Struktur-Funktionsbeziehung aufgefunden (Amunts & Jäncke, 1997, Amunts *et al.*, 2000). Ferner zeigte sich, dass Linkshänder durch ein reduziertes Linksüberwiegen der Sulcus Centralis (SC)-Tiefe im Handmotorischen Areal oder sogar durch ein Rechtsüberwiegen der SC-Tiefe auffielen. Die SC-Tiefe kann als Indikator für die Größe des Handmotorischen-Areals aufgefasst werden. Es wird angenommen, dass das Volumen dieses Bereiches von der Neuronen-, Gliazell- bzw. der Synapsenzahl determiniert wird. (Lüders *et al.*, 2004) untersuchten ein Kollektiv professioneller Musiker, die sämtlich Rechtshänder waren. Die Links- Rechts- Asymmetrie der SC-Tiefe des handmotorischen Areals war reduziert. Es stellte sich auch heraus, dass die SC-Tiefe bei professionellen Musikern größer war als bei Normalpersonen. Zudem wiesen Musiker, die sehr früh mit dem Üben des Musikinstrumentes begonnen hatten, besonders große SC-Tiefen auf. Darüber hinaus wurde festgestellt, dass eine mit dem Beginn des musikalischen Trainings

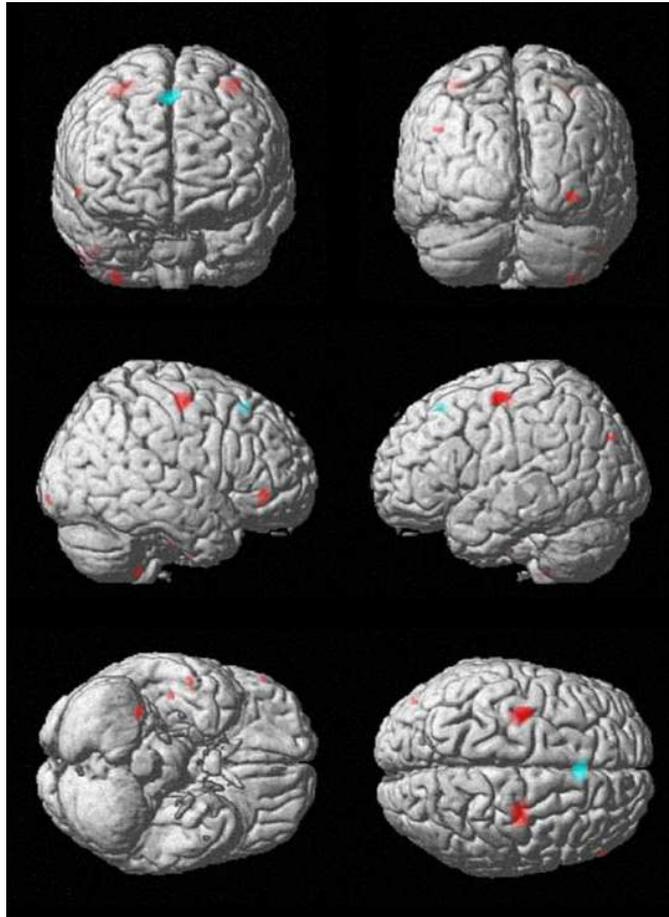


Abbildung 5.1: Darstellung der funktionellen Mehraktivierung (blau) mit Abnahme grauer Substanz (rot) vor dem Umlernen

korrelierende Reduktion der Handgeschicklichkeitsasymmetrie vorlag (rechte und linke Hand waren bei Geschicklichkeitsaufgaben beinahe gleich gut zu werten, s. (Jäncke *et al.* , 1997a). In anderen Studien konnte auch gezeigt werden, dass ein Training auf der kontralateralen Hemisphäre zu strukturellen Veränderungen führt.

5.6.1 Vorher: Funktionelle Veränderung mit Abnahme grauer Substanz

In Abbildung 5.1 ist die funktionelle Mehraktivierung gemeinsam mit der strukturellen Abnahme grauer Substanz vor dem Training dargestellt. Noch bevor die konkreten motorischen Befehle im Gyrus präcentralis (M1) weitergeleitet werden, aktivieren als Vorstufe prämotorische Zentren, die sich mit

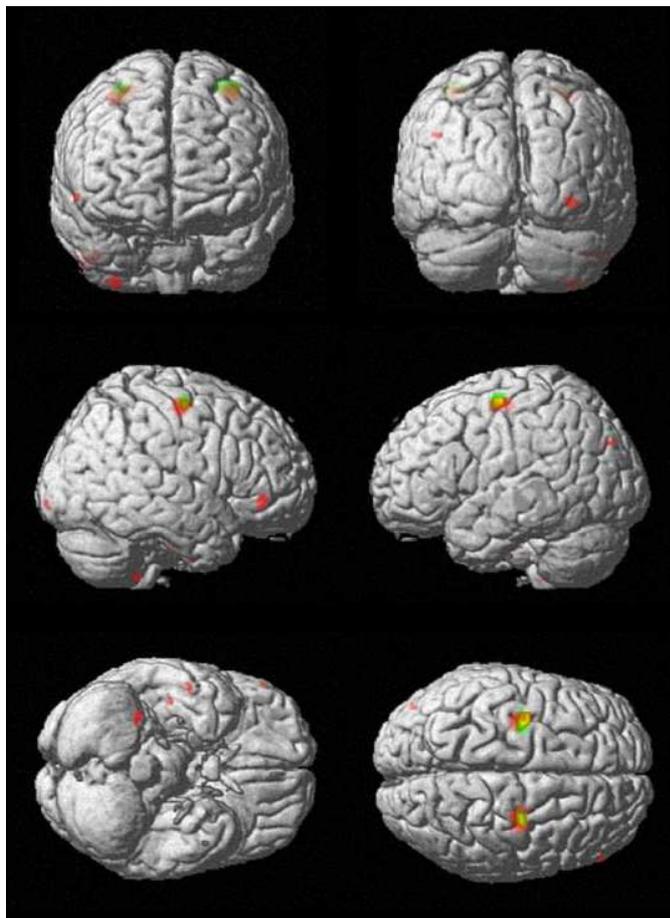


Abbildung 5.2: Darstellung der strukturellen Veränderung über BA 6 nach dem Umlernen: graue Substanz Abnahme (rot) mit weißer Substanz Zunahme (grün), Überlappungsbereiche gelb.

der Initiierung und Planung befassen. Sowohl Bereiche der prä-SMA (blau) als auch die BA 6 (rot) werden solchen Zentren zugeordnet, welche notwendig sind, um Bewegungspläne vor konkreter Ausführung zu eruieren. Angenommen wird, dass sich zu Anfang des Schreibtrainings sowohl funktionelle als auch strukturell-plastische Prozesse auf prä-motorischer Ebene abspielen. Diese Hypothese wird durch die nachfolgende Abbildung gestützt. Als funktionelle Aktivierung (SMA) wird sichtbar, dass ein motorischer Bewegungsplan initiiert und nachfolgend in einem konkreteren Schritt als strukturelle Veränderung (BA 6) aufgegriffen wird.

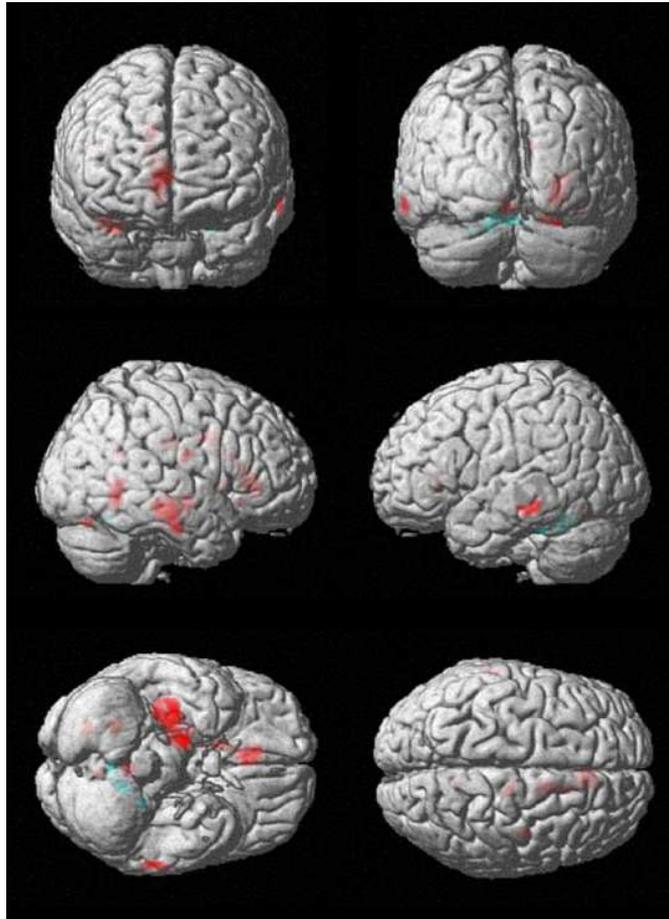


Abbildung 5.3: Darstellung der Zunahme grauer Substanz (rot) mit der funktionellen Mehraktivierung (blau) nach dem Umlernen.

5.6.2 Nachher: graue Substanz Abnahme mit weißer Substanz Zunahme

Weiterhin wird anhand von Abbildung 5.2 aufgezeigt, dass die Abnahme grauer Substanz (rot) zu Gunsten einer Zunahme weißer Substanz (grün) nach dem Umlernen eingestuft werden könnte. Wie bereits weiter oben erwähnt wird an dieser Stelle nicht davon ausgegangen, dass der vorgegebene Trainingsmodus zu einer realistischen Abnahme grauer Substanz führt, der durch die Vernachlässigung des Rechtsschreibens zu erklären ist. Zu diskutieren wäre jedoch eine Vermehrung innerhalb der Faserverbindungen weißer Substanz über Arealen der BA6. Nach dem Training haben sich durch das

Linksschreiben auf der Planungsebene assoziative Neuronenverbände ausgebildet, über die beide Hemisphären Information austauschen.

5.6.3 Nachher: Funktionelle Veränderung mit Zunahme grauer Substanz

In den Ergebnissen 4.1.2 und 4.2.2 stellt sich eine Mehraktivierung des Cerebellums links und eine Zunahme grauer Substanz insbesondere in Bereichen des Hippocampus rechts dar. Dies führt vor dem Hintergrund einer funktionell zusammenspielenden Kette von aktiven Hirnzentren zu einem anderen Blickwinkel. Durch Abbildung 5.3 und Abbildung 5.4 wird verdeutlicht, dass nach dem Training eine Verlagerung der aktiven Zentren stattfindet. Von prämotorischen Arealen der Bewegungsplanung (Tankus *et al.* , 2009) zu Bereichen, die für die Bewegungsroutine und deren Feinabstimmung verantwortlich sind (Cerebellum und Hippocampus) (Albouy *et al.* , 2008, Saywell & Taylor, 2008). Der Hippocampus ist in das Umlernen motorischer Sequenzen mit eingebunden. Über diese Struktur werden Informationen zu bereits erlernten motorischen Abläufen zum Linksschreiben wieder aufgefunden, verfestigt und letztendlich in Bezug auf Bewegung und Geschwindigkeit optimiert (Albouy *et al.* , 2008, Lehn *et al.* , 2009, Ross *et al.* , 2009).

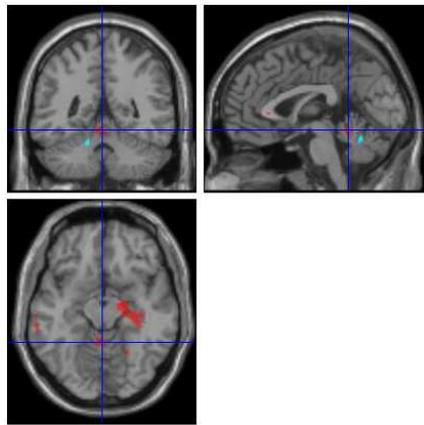


Abbildung 5.4: Darstellung der Zunahme grauer Substanz (rot) mit funktioneller Mehraktivierung (blau) dem Umlernen.

Kapitel 6

Schlussfolgerung und Ausblick

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass sich das Umlernen des Schreibens von der rechten Hand auf die linke Hand sowohl funktionell als auch strukturell auf das Gehirn auswirkt. Aufgrund vorliegender Daten können Rückschlüsse über motorische Lern- und Verarbeitungsprozesse gezogen werden. Dies kann mittels Kernspintomographie dargestellt werden.

- Überblickend kann durch die funktionelle Untersuchung aufgezeigt werden wie es vor dem Training zu Mehraktivierungen in prämotorischen Zentren (prä-SMA) kommt. Nach der Übungsphase des Linkschreibens treten unter einer zweiten Messung Aktivierungen des linken Kleinhirns auf. Dies zeigt wie sich Aktivierung verlagert: von Arealen für die bewusste motorische Initiierung vorher, hin zu Arealen welche für die Koordination in der Routine stehen, nach der Umlern-Phase.
- An dieser Stelle könnte davon ausgegangen werden, dass die linkshirnige Aktivierung über der prä-SMA mit dem motorischen Umlernprozess in Zusammenhang steht.

Ein mögliches Erklärungsmodell für diese Verhaltensweise ist, dass die linke Hemisphäre vor dem Training vermehrt aktiviert um anderen Zentren seine bekannte Information über die Motorik des Schreibens zu vermitteln.

Bezug nehmend auf die Ergebnisse und die Diskussion struktureller Daten kann konstatiert werden, dass sich im Auftreten grauer- und auch wei-

ßer Substanz durch das Training Wahrscheinlichkeits-Änderungen errechnen lassen.

- Innerhalb grauer Substanz zeigt sich nach der Umlern-Phase eine Zunahme im rechten Hippocampus. Es ist bekannt, dass der Hippocampus mit dem Erlernen motorischer Sequenzen und dem Wiederauffinden von Erinnerung, welche mit motorischen Sequenzen zu tun hat, in Verbindung steht.
- Nach der Trainingsphase stellt sich eine Zunahme an weißer Substanz in der BA 6 rechts- und linkshemisphärisch dar. Der theoretische Ansatz, dass sich nach Training vermehrt assoziative neuronale Verbindungen zwischen beiden Hemisphären ausbilden, kann dadurch unterstützt werden, dass über demselben Areal (BA 6 beidseits) eine Abnahme innerhalb grauer Substanz errechnet wird.

In weiteren Ergebnissen (vgl. Abschnitt 4.2.5) wurde eine Veränderung als Abnahme der weißen Substanz errechnet. Insgesamt soll angemerkt werden, dass diese Veränderungen im Anterioren Cingulären Cortex, Insula, Gyrus parahippocampalis und Gyrus temporalis superior vor allem deshalb nur kurz und der Vollständigkeit halber aufgeführt werden, da vom heutigen Standpunkt der Forschung keine gesicherte Aussage über den Zusammenhang dieser Areale mit motorischen Lernprozesse gemacht werden kann.

Die verwendete Methodik der VBM kann nicht als sensitiv genug betrachtet werden, um Veränderungen in der weißen Substanz letztendlich auch auf mikroskopisch-zellulärer Ebene zu beweisen. Bezüglich dessen kann auf andere moderne Methoden, wie die der DTI (Diffusion Tensor Imaging) verwiesen werden. Diese Methodik ist explizit darauf ausgerichtet, durch Messung der Umverteilung von Wassermolekülen in Gewebekomponenten Aussagen über die Mikrostruktur Weißer Substanz zu errechnen (Madden *et al.* , 2004, 2007, Muetzel *et al.* , 2008).

- Ausserdem hat sich in der vorliegenden Studie eine signifikante Veränderung der Hirnstruktur mit der individuellen Trainingszeit (Minuten) ergeben.

Mit der schematischer Darstellung (vgl. Abbildung 6.1) soll eine Übersicht über das Zusammenspiel von Hirnarealen angeboten werden, die sich

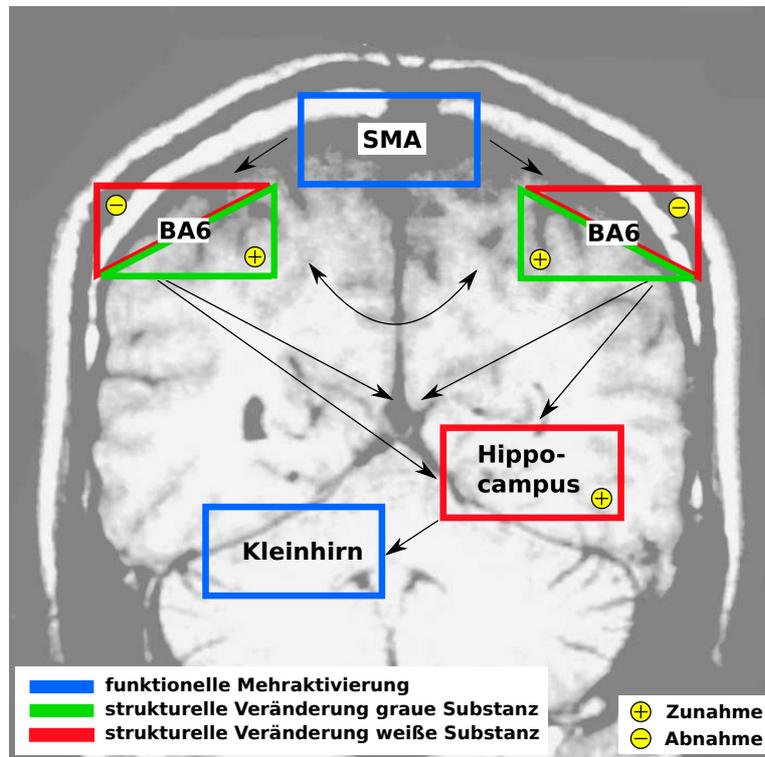


Abbildung 6.1: Schematische Darstellung funktioneller und struktureller Veränderung

beim Umlernen des Schreibens auf Links sowohl funktionell als auch strukturell verändert dargestellt haben. Dies kann im Rahmen einer funktionellen Folge interpretiert werden, wie sie bei Ablauf eines motorischen Umlernprozesses beim Schreiben in vorliegender Studie vorstellbar ist.

Hinsichtlich eines konkreten Fortschritts für die Therapie und Rehabilitation neurologischer Erkrankungen kann gesagt werden, dass vorliegende Arbeit sich vor allem mit der Erforschung und dem Erarbeiten eines umfassenderen Verständnisses neuronaler Plastizitätsprozesse, also mit Lernprozessen am gesunden Probanden, befasst. Vor Einführung der bildgebenden Verfahren konnte nur tierexperimentell durch operative Verfahren auf neuronaler Ebene untersucht werden, welche Prozesse ablaufen. Invasive Untersuchungen sind beim Menschen nicht ausreichend unternommen worden, um gesicherte Aussagen machen zu können. Wie die vorliegende Studie sich der Methodik funktioneller Bildgebung bediente wurden auch fast alle Erkenntnisse die bis zum heutigen Zeitpunkt über Plastizität und Reorganisation beim Menschen existieren, auf die gleiche Weise gewonnen.

Nach cerebraler Ischämie oder Hämorrhagie ist in den betroffenen Hirnarealen die regelrechte Durchblutung nicht mehr gewährleistet, so dass es zu einem Funktionsausfall mit Gewebeuntergang in betroffenen Gebieten kommt. Dieser Funktionsausfall kann sich auf vielerlei Weise, jedoch sehr häufig in motorischen, sensiblen oder auch sensomotorischen Defiziten äußern. Es gibt Literatur die besagt, dass für die Funktionsanpassung im motorischen System nach einer Schädigung oder für die Bewältigung einer Aufgabe (motorischer Lernprozess) neuronal-plastische Mechanismen verantwortlich sein könnten (Karnath & Thier, 2006).

Ein Ziel, das es zu erreichen gilt, ist- ein diffizileres Verständnis lernmotorischer funktioneller und struktureller Prozesse zu erreichen um somit verbessert auf das Verhalten einer zerebralen Funktionsanpassung nach Läsion zurück schließen zu können. Es hat sich in vorliegenden Ergebnissen gezeigt, dass sich selbst das Gehirn des Erwachsenen in Bezug auf Umlernprozesse noch funktionell, möglicherweise sogar strukturell (Graue/Weiße Substanz) plastisch verhalten kann. Aus diesem Grund könnte es in Zukunft sehr aufschlussreich sein, ähnliche Untersuchungen vermehrt an Patienten, die sich nach Hirnschädigung in Rehabilitation befinden, vorzunehmen.

Es ist davon auszugehen, dass unser Wissen über die plastischen Verhaltensweisen des Gehirns noch nicht vollständig ausgereift ist. Auch über die Möglichkeiten, sich hinsichtlich Funktionsweise und Morphologie nach Läsion umzustellen um sich anschließend an die neuen Verhältnisse anzupassen, gibt es noch Forschungsbedarf. Durch zunehmend konkretes Wissens über plastische Lernprozesse des menschlichen Gehirns und dank der Entwicklung der heutigen bildgebenden Methoden, könnte es möglich werden z.B. motorische Übungstechniken zu entwickeln, welche auf die zerebrale Reaktionsweise nach Schädigung optimiert sind. Eine Möglichkeit wäre es somit auf Rehabilitation noch effektiver und direkter Einfluss zu nehmen. Man könnte sich an dieser Stelle berechtigterweise fragen, ob die Reorganisation, welche in bisherigen Studien nach Läsion gemessen wurde, auch einen tatsächlichen Effekt auf die klinische Rehabilitation zeigt. Es stellte sich heraus, dass bei Patienten mit peripherer Fazialislähmung sich das benachbarte Handfeld in das ausgefallene Gesichts-Areal ausdehnte (Rjintjes *et al.*, 1997), wovon die Beweglichkeit der betroffenen Gesichtshälfte wenig profitierte. Man kann also nicht immer sagen, dass zerebrale Reorganisation mit einer Funktionsverbesserung einhergeht. Interessant wäre also herauszufin-

den, ob sich eine motorische Übungstechnik entwickeln lässt, mit welcher ein gezielter Einfluss auf lädierte Hirnareale und deren Ausdehnung und Plastizität benachbarter Felder genommen werden kann. Durch solches speziell auf neuronale Verhältnisse angepasstes Training, könnte dem Patienten in Zukunft möglicherweise die Rehabilitation erleichtert, die Reintegration in den Alltag beschleunigt und seine Lebensqualität verbessert werden.

Literaturverzeichnis

- Albouy, G, Sterpenich, V, & Balteau, E. 2008. Both the Hippocampus and Striatum are Involved in consolidation of Motor Sequence Memory. *Neuron*, **58**, 261–272. (Zitiert auf Seiten 48, 53 und 58)
- Amunts, K, & Jäncke, G Schlaug L. 1997. Hand skills covary with size of motor cortex: a macrostructural adaption. *Human Brain Mapping*, **5**, 206–215. (Zitiert auf Seite 54)
- Amunts, K, Jäncke, L, & Schlaug, G. 2000. Handedness and hemispheric left-right differences of human motor cortex. *Neuropsychologia*, **38**, 302–312. (Zitiert auf Seite 54)
- Ashburner, J, Friston, K J, & Kiebel, S J. 2007. *Statistical Parametric Mapping: The Analysis of Functional Brain Images*. Academic Press Inc. (Zitiert auf Seiten 21 und 49)
- Ashburner, John, & Friston, Karl J. 2000. Voxel-Based Morphometry- The Methods. *NeuroImage*, **11**, 805–821. (Zitiert auf Seiten 4, 47 und 49)
- Bandettini, P A, Jesmanowicz, A, & Wong, E C. 1993. Processing Strategies for Time-Course Data Sets in Functional MRI of the Human Brain. *Magn Reson med*, **30**, 161–73. (Zitiert auf Seite 20)
- Belliveau, J W, Kennedy, D N Jr, & Kinstry, R C Mc. 1991. Functional Brain mapping of the human visual cortex ba magnetic resonance imaging. *Science*, **254**, 716–9. (Zitiert auf Seite 20)
- Cannonieri, Gianna C, Bonilha, Leonardo, Fernandes, Paula T, Cendes, Fernando, & Li, Li M. 2007. Practice and perfect: length of training and structural brain changes in experienced typists. *NeuroReport*, **18**, 1063–1066. (Zitiert auf Seite 47)

- Ceballos-Baumann, A O, Sheean, G, e Passingham, R, Marsden, C D, & Brooks, D J. 1997. Botulinum toxin does not reverse the cortical dysfunction associated with writer's cramp. A PET study. *Brain*, **120**, 571–582. (Zitiert auf Seite 44)
- Collins, D, Neelin, P, Peters, T M, & Evans, A C. 1994. Automatic 3 D intersubject registration of MR volumetric data in stadardized Thalirach space. *Comp Assist Tomogr*, **18**, 192–205. (Zitiert auf Seite 24)
- Corballis, M C. 2003. From mouth to hand: gesture, speech and the evolution of right-handedness. *Behav Brain Sci*, **26(2)**, 199–208. (Zitiert auf Seite 8)
- Costa, Rui M, Cohen, Dena, & Nicoletis, Miguel A L. 2004. Differential Corticostriatal Plasticity during fast and Slow Motor Skill Learning in Mice. *Current Biology*, **14**, 1124–1134. (Zitiert auf Seite 45)
- Cui, R Q, & Deecke, L. 1999. High resolution DC-EEG of the Bereitschaftspotential preceding anatomically congruent versus spatially congruent bimanual finger movements. *Brain Tomograph*, **12(2)**, 117–27. (Zitiert auf Seite 46)
- Doyon, Julien, & Benali, Habib. 2005. Reorganization and plasticity in the adult brain during learning of motor skills. *Current Opinion in Neurobiology*, **15**, 161–167. (Zitiert auf Seiten 4 und 45)
- Draganski, Bogdan, Gaser, Christian, Busch, Volker, Schuierer, Gerhard, Bogdahn, Ulrich, & May, Arne. 2004. Changes in grey matter induced by training. *Nature*, **427**, 311–312. (Zitiert auf Seiten 15 und 47)
- Draganski, Bogdan, Gaser, Christian, Kempermann, Gerd, Kuhn, H Georg, Winkler, Jürgen, Büchel, Christian, & May, Arne. 2006. Temporal and Spatial Dynamics of Brain Structure Changes during Extensive Learning. *The Journal of Neuroscience*, **26(23)**, 6314–6317. (Zitiert auf Seiten 15, 43 und 47)
- Driemeyer, Joanna, Boyke, Janina, Gaser, Christian, Büchel, Christian, & May, Arne. 2008. Changes in Gray Matter Induced by Learning- Revisted. *PLoS ONE*, **3, Issue 7**, e2669, 1–5. (Zitiert auf Seiten 40 und 47)

- Floyer-Lea, A., & Matthews, P.M. 2005. Distinguishable Brain Activation Networks for Short- and Long-Term Motor Skill Learning. *J Neurophysiol*, **94**, 512–518. (Zitiert auf Seite 4)
- Frahm, J, Baudewig, J, & Kallenberg, K. 2007. The post-stimulation undershoot in BOLD fMRI of Human Brain is not Caused by Elevated Cerebral Blood Volume. *Neuro Image*, **10.106**, 1053–8119. (Zitiert auf Seite 20)
- Gaser, Christian. 2007. *Voxel-Based morphometry toolbox for SPM5*. (Zitiert auf Seite 22)
- Halsband, U, & Lange, R K. 2006. Motor Learning in man: a review of functional and clinical studies. *Journal of Physiology Paris*, **99(4-6)**, 414–24. (Zitiert auf Seite 46)
- 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*, **116**, 143–266. (Zitiert auf Seiten 10, 45 und 46)
- Hashimoto, Ryuichiro, & Sakai, Kuniyoshi L. 2004. Learning Letters in Adulthood: Direct Visualization of Cortical plasticity for Forming a New Link between Orthography and Phonology. *Neuron*, **42**, 311–322. (Zitiert auf Seite 4)
- Hausmann, M, & Güntürkün, O. 2000. Steroid fluctuations modify functional cerebral asymmetries: the hypothesis of progesterone-mediated interhemispheric decoupling. *Neuropsychologia*, **38**, 1362–1374. (Zitiert auf Seite 41)
- Hölscher, C. 2003. Time, Space and Hipocampal functions. *Rev Neuroscience*, **14**, 253–84. (Zitiert auf Seite 48)
- Ibanez, V, Sadato, N, Karp, B, Dreiber, M-P, & Hallett, M. 1999. Deficient activation of the motor cortical network in patients with writer's cramp. *American Academy of Neurology*, **53**, 96–105. (Zitiert auf Seite 44)
- Islam, Tina, Kupsch, Adreas, Harald Bruhn, Scheurig, Christian, Schmidt, Sein, & Hoffman, Karl-Titus. 2009. Decreased bilateral cortical representation patterns in writer's cramp: a functional magnetic resonance imaging study at 3.0 T. *Neurol Science*, DOI **10.1007/s**, 100072–009–0045–7. (Zitiert auf Seite 49)

- J., Talairach, & P, Tournoux. 1988. *Co-Planar Stereotactic Atlas of the Human Brain 3-D Proportional System: an Approach to medical Cerebral Imaging*. Thieme. (Zitiert auf Seite 24)
- Jäncke, L, Steiger, J F, & Schlaug, G. 1997a. The relationship between corpus callosum size and forebrain volume. *CerebCortex*, **7**, 48–56. (Zitiert auf Seiten 8 und 55)
- Kahle, Werner, & Frotscher, Michael. 2009. *Taschenatlas der Anatomie: Nervensystem und Sinnesorgane*. Georg Thieme Verlag. (Zitiert auf Seite 9)
- Karnath, H-O, & Thier, P. 2006. *Neuropsychologie*. Springer-Verlag. (Zitiert auf Seiten 5, 6, 7, 8, 40, 41, 45, 50 und 64)
- Kermadi, I, Liu, Y, Tempini, A, & Rouillier, E M. 1997. Effects of reversible inactivation of the supplementary motor area (SMA) on unimanual grasp and bimanual pull and grasp performance in monkeys. *Somatosens Mot Res*, **14(2)**, 268–80. (Zitiert auf Seite 46)
- Kleim, Jeffrey A, Hogg, Theresa M, VandenBerg, Penny M, Cooper, Natalie R, Bruneau, Rochelle, & Remple, Michael. 2004. Cortical Synaptogenesis and Motor Map Reorganization Occur during Late, But Not Early, Phase of Motor Skill. *The Journal of Neuroscience*, **24(3)**, 628–633. (Zitiert auf Seiten 49 und 54)
- Klöppel, Stefan, Vongerichten, Anna, van Eimeren, Thilo, Frackowiak, Richard S J, & Siebner, Hartwig R. 2007. Can Left-Handedness be Switched? Insights from an early Switch of Handwriting. *The Journal of Neuroscience*, **27(29)**, 7847–7853. (Zitiert auf Seite 4)
- Krams, M, Quinton, R, Ashburner, J, Friston, K J, Frackowiak, R S, Bouloux, P M, & Passingham, R E. 1999. Kallmann's syndrom: Mirror movements associated with bilateral corticospinal tract hypertrophy. *Neurology*, **52**, 816–822. (Zitiert auf Seite 43)
- Kwong, K K. 1995. Functional magnetic resonance imaging with echo planar imaging. *Magn Reson Q.*, **11**, 1–20. (Zitiert auf Seite 20)
- Lehn, Hanne, Steffenach, Hill-Aina, van Strien, Niels M, Veltman, Dick J, menno P Witter, & Häberg, Sta K. 2009. A Specific Role of the Human

- Hippocampus in Recall of Temporal Sequences. *The Journal of Neuroscience*, **29**, 3475–3484. (Zitiert auf Seiten 48, 53 und 58)
- Lüders, E, Graser, C, & Jäncke, L. 2004. A voxel-based approach to gray matter asymmetries. *Neuro Image*, **22**, 656–664. (Zitiert auf Seiten 43 und 54)
- Madden, David J, Whiting, Wythe L, Huettel, Scott A, White, Leonard E, MacFall, James R, & Provenziale, James M. 2004. Diffusion tensor imaging of adult age differences in cerebral white matter: relation to response time. *Neuro Image*, **21**, 1174–1181. (Zitiert auf Seite 62)
- Madden, David J, Spaniol, Julia, Whiting, Wythe L, Bucur, Barbara, Provenzale, James M, Cabeza, Roberto, White, Leonard E, & Huettel, Scott A. 2007. Adult age differences in the functional neuroanatomy of visual attention: A combined fMRI and DTI study. *Neurobiol Aging*, **28(3)**, 459–476. (Zitiert auf Seite 62)
- May, A, Ashburner, J, Buchel, C, McGuire, D J, Friston, K J, Frackowiak, R S, & Goadsby, P J. 1999. Correlation between structural and functional changes in brain in an idiopathic headache syndrome. *Nat Med*, **5**, 836–838. (Zitiert auf Seite 43)
- Mechelli, Andrea, Crinion, Jenny T, Noppeney, Uta, O’Doherty, John, Ashburner, John, Frackowiak, Richard S, & Price, Cathy J. 2004. Structural plasticity in the bilingual brain. *Nature*, **431**, 757. (Zitiert auf Seiten 15 und 47)
- Menon, R S, Ogawa, S, & Kim, S G. 1992. Functional Brain Mapping using Magnetic Resonance Imaging. Signal Changes Accompanying visual stimulation. *Invest Radiol.*, **2**, 47–53. (Zitiert auf Seite 20)
- Mezernich, M M, Nelson, R J, & Stryker, M P. 1984. Somatosensory cortical map changes following digit amputation in adult monkeys. *J Comp Neurol*, **224**, 591–605. (Zitiert auf Seite 5)
- Moll, K J, & Moll, M. 2000. *Kurzlehrbuch Anatomie*. Urban & Fischer Verlag, München Jena. (Zitiert auf Seite 9)
- Muetzel, Ryan L, Mueller, Paul F Collins and Bryon A, Schissel, Ann M, kelvin O Lim, & Luciana, Monica. 2008. The development of corpus

- callosum microstructure and associations with bimanual task performance in healthy adolescents. *Neuro Image*, **39**, 1918–1925. (Zitiert auf Seite 62)
- Ogawa, S, Tank, D W, & Menon, R. 1992. Intrinsic Signal Changes Accompanying Sensory Stimulation : Functional Brain Mapping with Magnetic Resonance Imaging. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **89**, 5951–5955. (Zitiert auf Seite 20)
- Oldfield, R C. 1971. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, **9**, 97–113. (Zitiert auf Seiten 8, 17 und 41)
- Passingham, R E. 1987. Two cortical systems for directing movement. *Ciba Foundation Symposium*, **132**, 151–164. (Zitiert auf Seite 45)
- Passingham, R E, Chen, Y C, & Thaler, D. 1989. Supplementary motor cortex and self-initiated movement. *Neural Programming*, 12–24. (Zitiert auf Seite 45)
- Pauling L., Coryell CD. 1936. *The Magnetic properties and Structure of Hemoglobin, Oxyhemoglobin and Carbonmonoxyhemoglobin*. Gates Chemical Laboratory. (Zitiert auf Seite 20)
- Perez, Monica A, Tanaka, Stoshi, Wise, Steven P, Willingham, Daniel T, & Cohen, Leonardo G. 2008. Time-Specific Contribution of Supplementary Motor Area to Intermanual Transfer of Procedural Knowledge. *The Journal of Neuroscience*, **28(39)**, 9664–9669. (Zitiert auf Seite 46)
- Rjintjes, M, Tegenthoff, M, & Liepert, J. 1997. Cortical reorganization in patients with facial palsy. *Ann Neurol*, **41**, 621–630. (Zitiert auf Seite 64)
- Ross, Robert S, Brown, Thackery I, & Stern, Chatal E. 2009. The Retrieval of Learned Sequences engages the Hippocampus: Evidence From fMRI. *Hippocampus*, **00**, 000–000. (Zitiert auf Seiten 49, 53 und 58)
- Saywell, Nicola, & Taylor, Denise. 2008. The role of cerebellum in procedural learning- Are there implications for physiotherapists' clinical practice? *Informa Healthcare*, **24(5)**, 321–328. (Zitiert auf Seiten 46 und 58)
- Schweimer, J. 2006. *The Role of Anterior Cingulate Cortex in Decision Making and in Instrumental Behaviour*. Ph.D. thesis, Biologisches Institut Stuttgart. (Zitiert auf Seite 52)

- Seitz, R J, Canavan, A G, Yagüez, L, Tellmann, L, Knorr, U, & Hömberg, V. 1997. Representations of graphomotor trajectories in the human parietal cortex: evidence for controlled processing and automatic performance. *European Journal of Neuroscience*, **2**, 378–89. (Zitiert auf Seite 44)
- Shah, P J, Ebmeier, K P, Glabus, M F, & Goodwin, G. 1998. Cortical grey matter reductions associated with treatment-resistant chronic unipolar depression. *Br J Psychiatry*, **172**, 527–532. (Zitiert auf Seite 43)
- Sowell, E R, Thomson, P M, Holmes, C J, Blatth, R, Jemigan, T L, & Toga, A W. 1999. Localizing age-related changes in brain structure between childhood and adolescence using statistical parametric mapping. *Neuro Image*, **9**, 587–597. (Zitiert auf Seite 43)
- Stein, J F, & Stoodley, C J. 2006. Neuroscience and Introduction. *John Wiley & Sons Inc.* (Zitiert auf Seite 8)
- Sugihara, Genichi, Kaminaga, Tatsuro, & Sugishita, Morihiro. 2006. Inter-individual uniformity and variety of "Writing center": A functional MRI study. *Neuro Image*, **32**, 1837–1849. (Zitiert auf Seite 44)
- Tankus, Ariel, Yeshurun, Yehezkel, Flash, Tamar, & Fried, Itzhakar. 2009. Endcoding of speed and direction of movement in the human supplementary motor area. *Journal of Neurosurgery*, **110**, 1304–1316. (Zitiert auf Seiten 46, 53 und 58)
- Trepel, Martin. 2008. *Neuroanatomie Struktur und Funktion*. Urban & Fischer. (Zitiert auf Seiten vii, 9, 13, 46 und 52)
- van Mier, H, Tempel, L W, Perlmutter, J S, Raichle, M E, & Petersen, S E. 1998. Changes in Brain Activity During Motor Learning Measured With PET: Effects of Hand of Performance and Practice. *American Physiological Society*, **98**, 0022–3077. (Zitiert auf Seite 45)
- Vargha-Khadem, F, Watkins, K E, Priceand, C J, Ashburner, J, Alcock, K J, connelly, A, Frackowiak, R S, Friston, K J, Pembrey, M E, Mishkin, M, Gadian, D G, & Passingham, R E. 1998. Neural basis of an inherited speech and language disorder. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **95**, 12659–12700. (Zitiert auf Seite 43)

- Viviani, P, Perani, D, & Grassi, F. 1998. Hemispheric asymmetries and bimanual asynchrony in left- and right- handers. *ExpBrainRes*, **120**, 531–536. (Zitiert auf Seite 8)
- Woermann, F G, Free, S L, Koepp, M J, Sisodiya, S M, & Duncan, J S. 1999. Abnormal cerebral structure in juvenile myoclonic epilepsy demonstrated with voxel-based analysis of MRI. *Brain*, **122**, 2101–2108. (Zitiert auf Seite 43)
- Wright, I C, Poline, P K, Mc Guire J B, Travere, J M, Murray, R M, Frith, CD, Frackowiack, R S J, & Friston, K J. 1995. A voxel-based method for the statistical analysis of gray and white matter density applied to schizophrenia. *Neuro Image*, **2**, 244–252. (Zitiert auf Seite 43)
- Yousry, T A, Schmid, D Y, & Alkadhi, D. 1997. Localization of the motor hand area to a knob on the precentral gyrus. A new landmark. *Brain*, **120**, 141–157. (Zitiert auf Seiten 9 und 49)

Anhang

Anhang A

Dank

An erster Stelle gebührt mein aufrichtiger Dank Herrn Dr. rer. med. Christoph Krick. Es war für mich faszinierend mitzuerleben mit welcher Positivität er mich unterstützte mit jede Lage umzugehen. Vielen Dank auch für die interessanten Diskussionen und lehrreichen Hinweise während der Arbeit. Vielen Dank an das neuroradiologische Team das mich immer freundlich bei der Durchführung der Kernspinnmessungen unterstützt hat. Insbesondere gebührt mein grosser und aufrichtiger Dank Rico Philipp für die professionelle Hilfe in allen Fragen bezüglich Computer, Layout und besonders auch für die positive Unterstützung und Ermutigung während schwieriger Zeiten. Weiterhin danke ich meinen Eltern für die großartige und zuverlässige Hilfe beim Korrekturlesen. Auch Sarah Frank danke ich ganz herzlich für die konstruktive Kritik bei der Übersetzung der Publikation ins Englische. Insbesondere gebührt mein aufrichtiger und großer Dank Gerda Kramer für die Unterstützung- nicht nur während meines gesamten Studiums, vor allem hat sie mir die Durchführung der Publikation ermöglicht.

Anhang B

Publikationen

Die vorliegende Studie wurde im März 2010 in dem Journal „Human Brain Mapping“ (John Wiley, InterScience) zum Peer Review eingereicht.

Der englische Titel dieser Studie heißt: „Functional and Structural Neuroplasticity Induced by Left-Hand Writing in Retrained Right-Handers“.

Anhang C

Lebenslauf

Maria-Therese Kienle geboren 14.04.1982	
1988-2001	Besuch der Waldorfschule Uhlandshöhe in Stuttgart
1997-1998	Austausch-Studentin an der Shining Mountain School in Boulder, Colorado, USA
2001	Abitur
2001-2002	Freies Soziales Jahr in Moskau: Mitarbeit in Projekten der „Perspektiva“ Russlandhilfe e.V. und „Sostadanje“.
2002	Russisches Sprachdiplom, A-Level des Ministry of General and Professional Education; M.V. Lomonossov Moscow State University
	Aufnahme des Medizinstudiums an Universität des Saarlandes, Homburg / Saar
2004	Ausbildung zum Rettungssanitäter
2005	Ärztliche Vorprüfung
2005	klinisches Studium am Universitätsklinikum Homburg-Saar
2008	Praktisches Jahr am Klinikum Winterberg in Saarbrücken
2009	Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
