

R. J. Seitz

Motorisches Lernen: Untersuchungen mit der funktionellen Bildgebung

Motor learning: functional neuroimaging studies

Neurologische Klinik, Universitätsklinikum Düsseldorf

Zusammenfassung

Motorisches Lernen bezeichnet den Erwerb einer motorischen Fertigkeit. Während des motorischen Lernens werden Bewegungen zunehmend gleichmäßiger und schneller, während sie anfänglich langsam und unter aufmerksamer somatosensorischer oder visueller Kontrolle ausgeführt werden. Motorische Fertigkeiten werden im prozeduralen Gedächtnis gespeichert und bei der Bewegungsausführung abgerufen.

Die funktionelle Bildgebung hat gezeigt, dass motorische Fertigkeiten nicht durch eine einzige Hirnstruktur vermittelt werden und dass die Hirnaktivierungen während des Lernfortschritts spezifisch moduliert werden. Die Grundeinheit für motorische Leistungen sind der kontralaterale motorische Kortex, die supplementär motorische Area, die Basalganglien und das ipsilaterale Kleinhirn. Räumlich und zeitlich komplexe Bewegungen und das Erlernen von Bewegungsabläufen aktivieren zusätzlich den Parietal- und Prämotorikortex. Entscheidungen für eine Bewegungsausführung führen zur Beteiligung des Präfrontalkortex.

Schlüsselwörter: Gedächtnis, Bewegungsselektion, Bewegungskontrolle, neurales Netzwerk

Summary

Motor learning is the process of acquiring a motor skill. During motor learning movement performance becomes automated, resulting in enhanced movement smoothness and velocity. In contrast, initially during motor learning subjects have to attentively control their performance by somatosensory and/or visual feedback to adjust actual movement execution to the movement plan. Motor skills are stored in procedural memory and become apparent only during movement performance.

Functional neuroimaging has shown that there is no single brain structure mediating motor skills and that specific cortical activation areas are significantly modulated during the course of motor learning. There is general agreement that the contralateral motor cortex, supplementary motor area, basal ganglia and ipsilateral neocerebellum represent the essential circuit for skilled movement execution. The performance of more complex movements in terms of spatial or temporal order and movement acquisition require additional activations in premotor and parietal cortical areas. Tasks imposing the need for the subjects to engage in problem-solving decisions lead to prefrontal cortex activation.

Key words: Memory, movement selection, movement guidance, neural circuit

Einleitung

Motorische Fertigkeiten sind die Grundlage sportlicher Leistungen. Sie können erlernt und im prozeduralen Gedächtnis gespeichert werden. Das wichtigste Verfahren zum Erlernen motorischer Fertigkeiten ist die häufige Wiederholung ausgewählter Bewegungsabläufe. Während des Übens werden die Bewegungen gleichmäßiger und schneller (siehe Bock, dieses Heft). Nach erfolgreichem Lernen können die Bewegungen ohne Inanspruchnahme der Aufmerksamkeit mit Leichtigkeit, d. h. automatisiert, ausgeführt werden. Dieser Erwerb von Fertigkeiten zeigt, daß das menschliche Gehirn Neues erlernen kann und somit veränderbar, d.h. plastisch, ist. Schmidt (44) hat die Hypothese formuliert, dass das motorische Lernen aus einer Reihe von Vorgängen besteht, die mit Übung oder Erfahrung zu permanenten Veränderungen im Verhalten führen. Dabei wird jeweils ein übergeordnetes, generalisiertes motorisches Programm etabliert, das situationsabhängig für unterschiedliche Variationen der

Bewegung herangezogen werden kann. Beim motorischen Lernen werden nach Fitts (13) drei Phasen unterschieden. In der ersten Phase werden die Kriterien der motorischen Aufgabe erfasst, in der zweiten Phase wird die beste Strategie festgelegt und der Bewegungsablauf optimiert. In der dritten Phase ist die motorische Aufgabe erlernt und wird automatisiert ausgeführt.

Der Mensch kann eine bewusste Entscheidung treffen, etwas Bestimmtes zu lernen, und willkürlich eine geeignete Lernstrategie auswählen. Darüber hinaus können von dem Lernenden das Ziel des Lernens, beispielsweise das Erlernen einer Sportart oder das Spielen eines Musikinstruments, sowie der Plan, wie etwas gelernt werden soll, explizit beschrieben werden. Demgegenüber können die dazu erforderlichen Einzelbewegungen und Bewegungsabfolgen aber nicht benannt werden. Das sogenannte Prozedurale Gedächtnis ist daher im Unterschied zu dem sogenannten Deklarativen Gedächtnis dem Bewusstsein nicht zugänglich, und seine Inhalte können nicht willkürlich verändert werden

(62). Somit müssen beim Erlernen motorischer Fertigkeiten offenbar bewusstseinsferne, plastische Vorgänge im Gehirn des Menschen ablaufen.

Eine besondere Herausforderung für die neurowissenschaftliche Systemforschung sind Untersuchungen solcher plastischen Vorgänge im Gehirn des Menschen mit der funktionellen Bildgebung. Durch Messungen z. B. des regionalen zerebralen Blutflusses (rCBF) mit der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) oder der funktionellen Kernspintomographie (fMRT) ist es nämlich möglich, plastische Veränderungen im Zusammenhang mit dem Erwerb einer motorischen Fähigkeit im menschlichen Gehirn zu erfassen und damit die Bedeutung bestimmter Hirnstrukturen des Menschen für Lernvorgänge besser zu verstehen.

Hier sollen paradigmatisch das Erlernen von Fingerbewegungssequenzen, von Armbewegungen im Raum und von bilateralen Bewegungen vorgestellt werden. Zunächst werden aber ein kurzer Überblick über die Techniken der bildgebenden Verfahren gegeben und die Kriterien des Prozeduralen Gedächtnisses beschrieben.

Funktionelle Bildgebung

Die hauptsächlichlichen Verfahren der funktionellen Bildgebung sind die PET und die fMRT. Bei diesen Verfahren werden Veränderungen der regionalen Hirndurchblutung gemessen, die Folge des durch vermehrte Hirnaktivität regional gesteigerten Hirnstoffwechsels sind (56). Bei der PET wird mit Hilfe eines mit einem Positronenstrahler markierten Tracermoleküls der rCBF gemessen (14,19,39,48,49). Bei der fMRT wird der erhöhte Sauerstoffgehalt des Blutes im aktivierten Hirngewebe gemessen, der durch die erhöhte regionale Hirndurchblutung entsteht (3,25,33). Die mit diesen Verfahren erhobenen Bilddaten werden statistisch ausgewertet und in tomographischen Schnittbildern dargestellt. Die anatomische Zuordnung der Aktivierungsareale erfolgt dann durch Überlagerung mit koregistrierten kernspintomographischen Schnittbildern der untersuchten Gehirne oder nach räumlicher Standardisierung der Aktivierungsdaten durch Überlagerung mit Standardgehirnen (56). Es soll an dieser Stelle betont werden, dass bei diesen Aktivierungsdaten ein Vergleich der rCBF-Veränderungen während des spezifischen Aktivierungszustandes mit den rCBF-Veränderungen während des jeweiligen Kontrollzustandes vorliegt; beide Zustände beeinflussen das Untersuchungsergebnis. Außerdem ist wichtig darauf hinzuweisen, rCBF-PET-Messungen und fMRT-Untersuchungen nur einen indirekten Indikator für neuronale Aktivität darstellen und eine begrenzte zeitliche Auflösung in der Größenordnung von mehreren Sekunden besitzen (31). Demgegenüber können das Vielkanal-Elektrozephalogramm und das Magnetenzephalogramm direkt bioelektrische Information mit einer zeitlichen Auflösung im Millisekundenbereich erfassen. Diese Verfahren sind aber bisher nicht für Untersuchungen zum motorischen Lernen eingesetzt worden, da die Potential- oder Feldveränderungen nur eine eingeschränkte räumliche Auflösung haben und die Berechnung der zu Grunde liegenden Generatoren bisher zeit-

lich hoch definierte Ereignisse, wie beispielsweise den Beginn einer bestimmten Fingerbewegung, erforderte (56).

Prozedurales Gedächtnis

Das Erlernen und Ausführen motorischer Fähigkeiten wird nach heutiger Auffassung in der Neuropsychologie als „procedural memory“ von dem „declarative memory“ für Fakten, Ereignisse und abstrakte Begriffe differenziert (51) und in anderer Nomenklatur als „implizites“ im Unterschied zum „expliziten“ Gedächtnis bezeichnet (57). Diese Dichotomie basiert auf der klinischen Beobachtung, dass umschriebene Hirnschäden im Frontobasalthirn und der Hippocampusformation zu amnestischen Störungen führen ohne die motorischen Fähigkeiten zu beeinträchtigen (7,8). Kurzzeitgedächtnisstörungen und amnestische Störungen bei erhaltener Motorik treten ebenfalls bei Läsionen im Zwischenhirn, im Nucleus basalis Meynert und im mediodorsalen Thalamus auf (2, 18). Außerdem konnte tierexperimentell die Bedeutung dieser Hirnstrukturen für mnestiche Funktionen untermauert werden. So beeinträchtigten experimentelle Läsionen im Bereich des medialen Teils des Temporallappens, der Hippocampusformation und des medialen Thalamus das Wiedererkennen und die Unterscheidung von visuellen und somatosensorischen Stimuli sowie das räumliche Gedächtnis (38, 62). Während diese Studien darauf hinausliefen, dass eine bestimmte anatomische Struktur das deklarative Gedächtnis vermittelt, sprechen jüngere Untersuchungen eher dafür, dass Läsionen anatomisch-funktionaler Verbindungen spezifische mnestiche Defizite wie beispielsweise die anterograde Amnesie hervorrufen oder mit der Gedächtniskonsolidierung interferieren (32, 35).

Im Vergleich zum „declarative memory“ ist das Wissen um das „procedural memory“ beim Menschen gering. Den größten Teil seiner motorischen Fähigkeiten erwirbt der Mensch in den ersten vier Lebensjahren (29). Hierzu gehören die fusionierten Augenbewegungen, der aufrechte Gang, die Objektexploration mit spezialisierten Fingerbewegungen und schließlich die oropharyngeothorakalen Synergien zur Sprachproduktion. Während der Kindheit, aber auch später im Erwachsenenleben, können jedoch bekanntlich weitere motorische Fertigkeiten erlernt werden. Diese späteren Formen des motorischen Lernens sind der experimentellen Untersuchung mit der funktionellen Bildgebung besonders gut zugänglich und können als Modelle des motorischen Lernens aufgefasst werden. Es wird postuliert, dass beim Lernen ein Programm niedergelegt wird, das die Grundlage für die jeweils geplante Aktion darstellt. Dabei wird der Bewegungsablauf durch den Abgleich von aktueller Bewegungsausführung mit dem Bewegungsplan fortlaufend optimiert.

Aus tierexperimentellen und verhaltenspsychologischen Studien sind folgende Grundprinzipien des „procedural memory“ identifiziert worden, die ihrerseits Voraussagen über das zu erwartende zerebrale Aktivierungsmuster zulassen:

1. Motorische Fertigkeiten werden durch Übung erworben und während einer erneuten Bewegungsausführung aus dem Gedächtnis abgerufen (51). Da der Erwerb und das Abrufen einer motorischen Fertigkeit nur während der Be-

wegungsausführung stattfinden, werden bei beiden Vorgängen der primär motorische Kortex und prämotorische Hirnrindenteile beteiligt sein.

2. Das motorische Gedächtnis ist unabhängig von der Hippocampusformation und nicht flexibel, sondern für eine bestimmte Aufgabenausführung festgelegt (12). Bei Untersuchungen zum motorischen Lernen werden die Strukturen des Hippocampus, des Parahippocampus und des medialen Thalamus deshalb nicht aktiviert. Vielmehr scheint auf Grund tierexperimenteller Befunde zum vestibulookulären Reflex und dem Augenlidschlussreflex das Kleinhirn von besonderer Bedeutung für das motorische Lernen zu sein (30,55). Das Erlernen neuer Bewegungsabläufe sollte daher auch subkortikale Strukturen aktivieren.
3. Der Erwerb einer motorischen Fähigkeit umfasst eine Erkennensphase, in der das Subjekt erfasst, was es tun soll, und eine Übungsphase, in der das Subjekt erlernt, wie es etwas tun soll (5). Die Erkennens- und Übungsphase des motorischen Lernens sollte unterschiedliche Hirnrindenteile aktivieren.
4. Das motorische Lernen ist abgeschlossen, wenn eine Fertigkeit ohne Ausrichtung der Aufmerksamkeit automatisch und mit hoher Geschwindigkeit ausgeführt werden kann (27). Demgegenüber sollten während der Lernphase von neuen Bewegungsfolgen parietale Assoziationsareale besonders aktiv sein.

Sequentielle Bewegungen

Bewegungssequenzen sind im Sport als sequentielles Bewegen einer Extremität, wie beispielsweise beim Laufen mit einem springenden Ball, oder als feste Sequenz unterschiedlicher Bewegungen wie zum Beispiel beim Hochsprung oder Geräteturnen weit verbreitet. Das Erlernen von sequentiellen Fingerbewegungen ist ein Modell für das Erlernen von Bewegungssequenzen. Dabei werden die einzelnen Fingerbewegungen bereits hoch routiniert ausgeführt, so dass die Aneinanderreihung dieser Bewegungen gelernt werden muss. Dabei müssen die Versuchspersonen zwei Arten von Fehlern feststellen. Einerseits müssen sie erkennen, ob sie den richtigen Finger bewegt haben, also die Bewegungsspezifizierung kontrollieren. Und andererseits müssen sie feststellen, ob sie den jeweiligen Finger in richtiger Häufigkeit bewegt haben. Während der rCBF-PET-Messung, bei der die Probanden, die Fingerbewegungsrate selbst bestimmen konnten, fand sich während des initialen Lernens ein Aktivierungsareal im motorischen Handareal und im Kleinhirnvorderlappen (Abb. 1). Darüber hinaus waren signifikante rCBF-Anstiege bilateral im Parietallappen mit besonderer Betonung im rechtsseitigen anterioren Teil im Bereich des Gyrus supramarginalis und angularis und im ventralen Prämotorkortex nachweisbar. Letztere Aktivierungen verschwanden während des weiteren Lernfortgangs und dürften Ausdruck der aufmerksamen somatosensorisch geführten Kontrolle der Fingerbewegungen sein (48).

Während des Fortgangs des Lernens trat andererseits eine signifikante rCBF-Zunahme im motorischen Kortex sowie

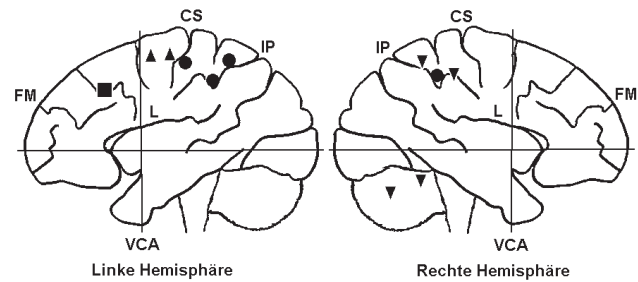


Abbildung 1: Zerebrale Aktivierungen beim motorischen Lernen. ▲ Areale mit zunehmender Aktivierung während des Lernfortschritts im motorischen und prämotorischen Kortex. ▼ Areale mit abnehmender Aktivität während des Lernfortschritts im suprioren und inferioren Parietalkortex sowie rechts im Kleinhirn. ● Aktivierungen, die beim Ausführen trajektoriieller Armbewegungen auftreten (49). Die Aktivierung in der Supplementär motorischen Area (SMA) auf der Mesialseite des Gehirns projiziert sich hinter das Aktivierungsareal im prämotorischen Kortex. ■ Aktivierung im linken Präfrontalkortex beim bimanuellen Führen eines Cursors mit präformierter Strategie (53). CS: Sulcus centralis, IP: Sulcus intraparietalis, FM: Sulcus frontalis medius, L: Sulcus lateralis. VCA: Vertikale Ebene durch die Vordere Commissur, Ursprung des stereotaktischen Koordinatensystems des Referenzgehirns (56).

subkortikal im Putamen und Globus pallidus links auf. Während die rCBF-Zunahme im motorischen Kortex mit der erhöhten Fingerbewegungsrate zusammenhängen dürfte, konnten *Karni et al.* (25) bei fMRT-Untersuchungen zeigen, dass der Lerneffekt mit einer Vergrößerung des Aktivierungsareals im motorischen Kortex einherging. Besondere Bedeutung hat die rCBF-Zunahme in den Basalganglien, da sie mit der verbesserten Sequenzierung der Fingerbewegungen im Zusammenhang stand. Dieser Befund steht in guter Übereinstimmung mit der Hypothese der prädiktiven Rolle der Basalganglien für die jeweils nachfolgende Aktion (6, 45).

In einer ähnlichen Aufgabe fanden *Friston et al.* (14) ein ähnliches Aktivierungsmuster, berichteten aber eine Reduktion des rCBF-Anstiegs im Kleinhirn im Zusammenhang mit dem Lernfortgang. Dieser Lerneffekt dürfte mit der zunehmenden Reduktion der Bewegungsgeschwindigkeit der einzelnen Finger zusammenhängen; denn in dieser Untersuchung war die Bewegungssequenz akustisch vorgegeben. Dieser Ansatz lag auch in der Untersuchung von *Jenkins et al.* (23) vor. In dieser Untersuchung wurde bei dem Erlernen einer Sequenz von akustisch vorgegebenen Fingerbewegungen nach dem Trial-und-Error-Prinzip der präfrontale und prämotorische Kortex aktiviert. Wurde allerdings eine bereits gelernte Sequenz ausgeführt, fanden sich Aktivierungen in der supplementär motorischen Area (SMA), dem suprioren Parietalkortex und dem Kleinhirn, wobei letztere Aktivierungen weniger stark als beim Erlernen einer neuen Sequenz waren. Bei der von diesen Autoren verwendeten niedrigen und konstanten Fingerbewegungsrate fanden sich keine Veränderungen des rCBF im motorischen und prämotorischen Kortex und in den Basalganglien.

Das Ausführen sequentieller Armbewegungen, die nach längerem Training vorhersagbar waren, führte zu einer reduzierten Bewegungszeit und einem verringerten räumlichen Bewegungsfehler. Aktivierungen während dieser Aufgabe im Vergleich zu passiver visueller Stimulation umfassten die primär motorischen und sensorischen Rindengebiete, die SMA, das Kleinhirn und die Basalganglien (16). Demge-

genüber rief das Erlernen neuer Sequenzen von Zielbewegungen, die nach dem Trial-und-Error-Prinzip durchgeführt wurden, eine bilaterale Aktivierung von dorsolateralem Präfrontalkortex, anteriorem cingulären Kortex und posteriorem Parietalkortex hervor (16).

Trajektorielle Bewegungen

Trajektorielle Bewegungen sind im Sport ebenfalls weit verbreitet. Sie kommen beim Werfen eines Balls auf ein Ziel wie zum Beispiel beim Basketball oder Handball vor, aber auch beim Torlauf im Skisport. Im Bildgebungslabor ist man auf Armbewegungen beim Liegenden beschränkt.

Während einer Aufgabe, in welcher Probanden lernen sollten, mit einem Cursor auf einem Monitor einer Rotationsbewegung zu folgen, beobachteten *Grafton et al.* (19) eine Zunahme des rCBF im motorischen Kortex, der SMA und des Kleinhirnvorderlappens. Leider untersuchten diese Autoren nicht getrennt den dorsolateralen prämotorischen Kortex.

Das Erlernen graphomotorischer Trajektorien wurde im PET untersucht (49). Dabei wurden Versuchspersonen aufgefordert, Ideogramme unterschiedlicher Größe unmittelbar nach dem erstmaligen Sehen zu kopieren. Sie wurden dann trainiert und aufgefordert nochmals diese Ideogramme zu kopieren. Ihre Schreibgeschwindigkeit war zu diesem Zeitpunkt signifikant erhöht. Mit dem Schreiben assoziierte Aktivierungsareale fanden sich im linken Präzentral- und Prämotorkortex, während Aktivierungsareale im Parietalkortex rechts und im Kleinhirn nur während des Lernens nachweisbar waren (Abb. 1).

Das Zeigen auf kurz gezeigte unterschiedlich große Zielpunkte mit dem Finger der rechten Hand bei geschlossenen Augen wurde von *Kawashima et al.* (26) untersucht. Die Probanden wurden aufgefordert auf die Zielpunkte in der Folge ihrer Größe zu zeigen. Es fanden 25 Wiederholungen statt. Nach einer Pause sollten die Probanden selbständig auf die Zielpunkte aus dem Gedächtnis zeigen. Im Vergleich zum Zeigen direkt nach Stimuluspräsentation fanden sich nach erfolgreichem Lernen gedächtnisassoziierte Aktivierungen bilateral im posterioren Parietalkortex, dem linken prämotorischen Kortex, der SMA, dem Gyrus postcentralis und dem Cuneus.

Während des unmittelbaren Zeigens mit dem rechten Arm auf visuelle Zielpunkte fanden sich im Vergleich zum bloßen visuellen Entdecken der Zielpunkte Aktivierungen im sensorischem Kortex, dem inferioren Frontalkortex, dem Gyrus supramarginalis sowie im mittleren Okzipitalgyrus kontralateral der bewegten Hand (28). Zeigten die Probanden zu einem erinnerten Objekt, fanden sich zusätzliche Aktivierungen der SMA, des cingulären Gyrus links, des posterioren Hippokampus rechts sowie bilateral im Kleinhirn und anterioren Thalamus (28).

Das Zeigen mit dem rechten Arm auf zwei Zielpunkte unterschiedlicher Größe und unterschiedlichen Abstands führte zu einer Aktivierung von bilateralem Okzipitalkortex, linkem inferioren Parietalkortex, linkem cingulären Kortex, der

SMA und rechtsseitig des dorsalen Prämotorkortex (60). Bei derselben Aufgabe mit geringerer Schwierigkeit traten demgegenüber rCBF-Anstiege in rechtem anterioren Kleinhirn, links im mittlerem Okzipitalkortex und rechtsseitig im ventralen Prämotorkortex auf.

Shadmehr und Holcomb (50) untersuchten den Einfluss der visuellen Rückmeldung von Zielbewegungen, die mittels eines Manipulandums ausgeführt wurden. Dabei führte das Erlernen der Kompensation von definierten Perturbationen zum Wiedererlangen der ursprünglichen Bewegungskriterien. Im Vergleich zu der randomisierten Perturbation wurden drei Hauptbefunde erhoben: Zum einen korrelierte der rCBF im Motorkortex mit der motorischen Leistung. Weiterhin war der rCBF im mittleren dorsolateralen Präfrontalkortex während der frühen Lernphase erhöht und sank im Laufe des Lernfortschritts. Schließlich wurden der prämotorische, parietale und cerebelläre Kortex während des Lernverlaufs aktiver. Ein korrespondierendes Ergebnis haben *Ghilardi et al.* (16) berichtet. Sie beobachteten, dass das Ausführen vorhersehbarer rotatorischer Perturbationen während Zielbewegungen mit einer Reduktion des räumlichen Fehlers einherging und dabei Aktivierungen im Vergleich zu einfacher visueller Stimulation im posterioren Parietalkortex rechts auftraten.

Lernen von bilateralen Trajektorien

Bilaterale Arm- und Handbewegungen spielen beim Umgang mit Hanteln aber auch zum Beispiel beim Führen von Schot und Pinne beim Segeln eine wichtige Rolle.

Stephan et al. (52) untersuchten normale Versuchspersonen, die mit beiden Händen zwei Joysticks gemeinsam führten und damit einen Cursor auf dem Bildschirm steuerten. Die Probanden konnten dies erfolgreich tun, dabei traten Aktivierungen im motorischen Kortex, dem prämotorischen Kortex, der SMA, dem cingulär-motorischen Kortex, visuellen Assoziationsarealen und im Kleinhirn auf. Wurden sie aber der visuellen Kontrolle beraubt und waren somit auf die sensorische Führung der Joysticks angewiesen, brach ihr intuitives Steuerungsvermögen zusammen. Dies konnte auch nicht durch wiederholtes Training wieder hergestellt werden. Aber sie entwickelten eine Lösungsstrategie, die mit spezifischen Aktivierungen im linken Präfrontalkortex einhergingen (Abb. 1).

Lernen von Stimulus-Bewegungs-Assoziationen

Ein experimentelles Modell ist die Serielle Signal-Response-Aufgabe. Versuchspersonen sollten lernen, einen Knopf entsprechend einer visuell präsentierten Buchstabenmarkierung zu drücken (40). Es wurde gezeigt, dass während des impliziten Lernens, wenn die Probanden nicht wussten, dass den markierten Buchstaben eine besondere Sequenz zugrundelag, der rechte ventrale prämotorische Kortex, das

rechte ventrale Caudatum, der rechte Thalamus und bilateral der visuelle Assoziationskortex (BA19) aktiviert waren. Im Vergleich dazu fanden sich bei explizitem Lernen, als die Probanden informiert waren, dass eine bestimmte Sequenz vorlag, Aktivierungen des primär visuellen Kortex, des perisylvischen Kortex und der Vermis des Kleinhirns. In beiden Bedingungen erfolgte der Vergleich zu einer randomisierten Stimuluspräsentation.

Während des impliziten Lernens unter einer Ablenkungsbedingung wurden beim Erlernen von Fingersequenzen in einer Signal-Response-Aufgabe mit dem Lernen assoziierte rCBF-Anstiege im motorischen Kortex, der SMA und dem Putamen beobachtet (21). Demgegenüber fanden sich in einer Bedingung ohne Ablenkung Aktivierungen im rechten Präfrontalkortex, dem prämotorischen Kortex und im Temporallappen. Dabei aktivierte das explizite Lernen von Farbstimuli ventrale Regionen im inferioren Temporallappen und der rostralen Insel und das Lernen von räumlichen Stimuli dorsal präfrontale und bilateral dorsal parietale Kortexareale.

Das Lernen von visuomotorischen Assoziationen nach dem Trial and Error-Prinzip war im Vergleich zu einer Stimulus-Knopf-Druck-Bedingung mit einer Aktivierung des dorsolateralen Präfrontalkortex und der prä-SMA während der frühen Lernphase assoziiert, in der die Sequenz noch erraten werden musste (42). Später, als die Probanden keine Fehler mehr machten, traten Aktivierungen in parietalen Arealen, dem Precuneus und in dem Kortex entlang des intraparietalen Sulcus auf (42).

Eine besondere Bedeutung hat die Assoziation von Tönen und Rhythmen zu bestimmten Bewegungen im Tanzsport. *Stephan et al.* (53) haben kürzlich untersucht, welche Hirnregionen bei der zu akustischen Stimuli synchronisierten Fingerbewegungen eine Rolle spielen. Sie konnten zeigen, dass die Bewegungssynchronisation zu zeitlich modulierten Stimuli den prämotorischen Kortex und den dorsolateralen und ventralen präfrontalen Kortex sowie das Neocerebellum aktiviert.

Diskussionen und Vergleich der Lernparadigmen

Die hier vorgestellten Ergebnisse zeigen, dass beim geübten Ausführen von Bewegungen ein neurales Netzwerk von kontralateralem motorischen Kortex, prämotorischen Kortex einschließlich der SMA, den Basalganglien und dem ipsilateralen Kleinhirnvorderlappen aktiviert wird. Werden räumlich und zeitlich komplexe Bewegungen ausgeführt oder auch nur mental vorgestellt, werden zusätzliche Kortexareale entlang dem Sulcus intraparietalis und im prämotorischen Kortex aktiviert (3, 4, 53). Der superiore Parietalkortex ist kritisch für die sensomotorische Integration, indem er die interne Repräsentation des Körperzustands aufrecht erhält (61). Dieses Netzwerk stellt die an der willkürlichen Bewegungsausführung beteiligten Hirnstrukturen dar und dürfte die es-

sentiellen Knotenpunkte des Prozeduralen Gedächtnisses beschreiben. Diese auf den Ergebnissen der funktionellen Bildgebung basierende Auffassung steht in hoher Korrespondenz zu der kürzlich entwickelten neuropsychologischen Theorie von *Willingham* (59), nach der motorisches Lernen direkt aus motorischen Kontrollvorgängen entsteht. Abbildung 2 zeigt, dass bei Willküraktionen ein Informationsfluss von dem Bewegungsplan über die Selektion des Bewegungsprogramms hin zur Bewegungsausführung erfolgt, wobei die Zielvorgabe und die Fehlerbeseitigung das Bewegungsprogramm beeinflussen. Bei den Versuchsbedingungen, bei denen äußere Vorgaben und aktuelle Ausführung in Übereinstimmung gebracht werden müssen, tritt der präfrontale Kortex hinzu. Dieses ist vor allem beim Neuerlernen von Bewegungsabläufen der Fall, kann aber auch nachgewiesen werden, wenn eine Strategie gewählt wurde, aber das Ziel dennoch nicht erreicht wird (23, 52, 53). Demgegenüber wurden keine rCBF-Veränderungen in limbischen und paralimbischen Strukturen beobachtet. Insgesamt zeigen die Ergebnisse der unterschiedlichen Studien, dass die zerebralen kortikalen und subkortikalen Befunde spezifische Aktivitätsänderungen für bestimmte motorische Funktionen darstellen. Es ist daher erforderlich, die jeweils geleisteten motorischen Aufgaben möglichst genau zu definieren, damit man die Unterschiede der Aktivierungsmuster zwischen verschiedenen

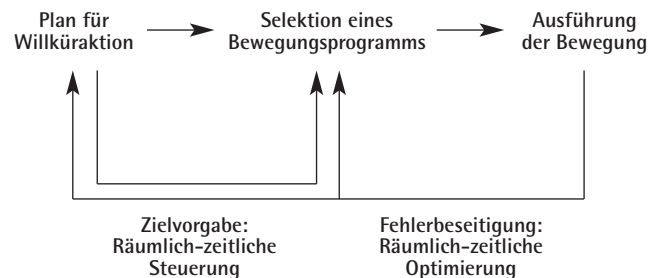


Abbildung 2: Flussdiagramm der Informationsverarbeitung beim motorischen Lernen

Studien versteht. Die ursprünglich nach den ersten Publikationen erkennbare Divergenz der Befunde hat somit nicht ausschließlich technische Gründe, obwohl die Bildgebungsmodalitäten und Auswertestrategien zwischen den Labors unterschiedlich waren. Auch zeigte sich nicht die Beliebigkeit der zerebralen Aktivierungen. Vielmehr handelt es sich um klare Unterschiede im jeweiligen experimentellen Studiendesign. Nachfolgend sollen nun die hauptsächlichen Aspekte der verschiedenen Beobachtungen diskutiert werden.

Es findet sich eine hohe Korrespondenz von kortikalen Arealen, die beim aktuellen Bewegen, dem Beobachten und der Imitation der selben Bewegung aktiviert werden: Dieses wurde für den linken inferioren Frontalkortex und den rechten superiores Parietalkortex gezeigt (22). Auch die mentale Simulation und die Vorstellung von Bewegungen führen zu bilateralen Aktivierungen im prämotorischen und präfrontalen Kortex, der SMA, dem linken posterior parietalen Kortex und im Caudatus (3, 15). Dies ist ein Organisationsprinzip des

menschlichen Gehirns, das auch für andere Modalitäten erkennbar ist. So werden identische und eng benachbarte Hirnregionen für die Exekution und kognitive Verarbeitung dieser exekutiven Information aktiviert. Zum Beispiel aktiviert das Generieren von Farbwörtern eine ventral temporale Region in enger Nähe zu dem Areal der Farbwahrnehmung, während das Generieren von Aktionswörtern den mittleren Temporalkortex in der Nähe des kortikalen Areals der Bewegungswahrnehmung aktiviert (33).

In Fortführung der Studien von trajektoriiellen Bewegungen wurde kürzlich gezeigt, dass das Zeigen mit dem rechten Arm zu bewegten im Vergleich zu stationären Zielpunkten den linken posterioren Parietalkortex, das rechte anteriore intermediäre Kleinhirn und den linken Motorkortex aktivierte, also ein Netzwerk, das eine dynamische Bewegungskorrektur ermöglicht (9). Dabei könnte der Parietalkortex den Fehler entdecken, das Kleinhirn die Korrektur vermitteln und der motorische Kortex das korrigierte Programm ausführen. Auch bei kognitiven Aufgaben spielt das Kleinhirn eine wichtige Rolle: Eine einfache Selektionsaufgabe von Verben für ein visuell präsentiertes Substantiv im Vergleich zum Vorlesen visueller Substantive zeigte kortikale Aktivierungen im cingulären Kortex, linken Präfrontalkortex, im linken posterioren Temporalkortex und im rechten Zerebellum, wobei diese Aktivierungen mit zunehmender Ausführungsgeschwindigkeit signifikant weniger ausgeprägt waren (39).

Diese Befunde zeigen, dass das Kleinhirn des Menschen eine Rolle beim Lernen sowohl motorischer Fertigkeiten als auch kognitiver Leistungen spielt (17). Sie weisen ebenfalls daraufhin, dass das Kleinhirn beim Menschen eine topisch gegliederte funktionelle Differenzierung aufweist. Das Kleinhirn kodiert Ereignisse in zeitlicher Domäne (47), dabei erfolgt eine Vermittlung der Prozesse kortikaler und zerebellärer Verarbeitung via Brückenkerne. Intensive und reziproke Konnektivitäten vermitteln die Kommunikation von Kleinhirn und prämotorischen und präfrontalen Kortexarealen (36, 54). In den Brückenkernen besteht eine gemischte Verteilung von Neuronen mit präfrontalem, parietalem und temporalem Projektionsursprung (43, 47). Diese Schleife mit multilateraler Konvergenz ist dadurch geeignet, für die Fehlereliminierung benutzt zu werden (Abb 2).

Auch die Basalganglien spielen eine wichtige, wenn auch zur Zeit durch die funktionelle Bildgebung noch nicht einheitlich erklärte Rolle. Aus anatomischen und neurophysiologischen Studien an Primaten ist bekannt, dass in den Basalganglien eine Reihe paralleler kortiko-striatale Schleifen umgeschaltet werden (1). Die Basalganglien zeigen eine gemusterte Anordnung von unterschiedlichen Nervenzellclustern mit unterschiedlicher Projektionsherkunft, wodurch eine Förderung der Aktivität bestimmter bei Hemmung angrenzender Nervenzellverbände möglich ist (37). Die Basalganglien zeigen in der Mehrzahl Neurone, die mit der Prädiktivität von Bewegungen aktiviert sind (6). Tonisch aktive Nervenzellen sind offenbar das neuronale Substrat dafür, dass das Striatum mit der prädiktiven Kontrolle von Bewegungen befasst ist (20). Erwartung und Belohnung beeinflussen dabei neuronale Aktivität in den Basalganglien

(46). Diese kortiko-striatale Schleife ist somit von hoher Bedeutung für die prädiktive Bewegungssteuerung und somit für die Kontrolle von Bewegungssequenzen (Abb. 2).

Die Assoziation von Stimuli zu Bewegungsaktivität wird über den Präfrontalkortex vermittelt. In vergleichbarer Weise führte auch das Wahrnehmen von Assoziationen von Tönen zu visuellen Stimuli zu einer Verbesserung der Reaktionszeit und einer Aktivierung des linken dorsolateralen Präfrontalkortex während des Lernens dieser Assoziationen (34). Das Verfehlen der Wahrnehmung bei anderen Probanden zeigte diese Effekte nicht. Es besteht eine hemisphärische Asymmetrie vom Abrufen semantischer Information und Speichern episodischer Gedächtnisinhalte im linken Präfrontalkortex, und dem Abrufen episodischer Information im rechten Präfrontalkortex, wie in einer Meta-Analyse gezeigt wurde (58). In Korrespondenz dazu aktivierte die Auswahl von Antworten aus dem Arbeitsgedächtnis den dorsolateralen Präfrontalkortex, während das Aufrechterhalten der Gedächtnisinhalte mit einer Aktivierung des kaudalen Anteils des Präfrontalkortex einherging (41). Bei dieser Aufgabe, bei der die Verarbeitung von extern vorgegebener Information in Bezug auf die zu wählende Reaktion erforderlich war, wurden räumliche Stimuli benutzt, die visuell dargeboten wurden. In ähnlicher Weise fanden sich auch ausgeprägte zerebellär-präfrontale Aktivierungen beim Bewegen von Fingern nach unvorhersagbar moduliertem akustischen Stimulus (53). Die kortikalen Aktivierungen im dorsolateralen Präfrontalkortex sind topisch überlappend trotz unterschiedlicher Aufgaben und bei stärker beanspruchenden Aufgaben stärker ausgeprägt (10, 11). Der Präfrontalkortex in seiner Gesamtheit zeigt aber eine beträchtliche topographische Differenzierung, wobei sein dorsolaterales Subareal ein wichtiges Konvergenzareal für den Abgleich der Information über die Zielvorgabe einer Aktion und über die Fehlerbeseitigung der ausgeführten Aktion darstellt (Abb. 2).

Literatur

1. Alexander GE, DeLong MR, Strick PL: Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Ann Rev Neurosci* 9 (1986) 357-381
2. Bartus RT, Dean III RL, Beer B, Lippa AS: The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction. *Science* 217 (1982) 408-417
3. Binkofski F, Buccino G, Posse S, Seitz RJ, Rizzolatti G, Freund H-J: A fronto-parietal circuit for object manipulation in man: evidence from an fMRI study. *Eur J Neurosci* 11 (1999) 3276-3286
4. Binkofski F, Amunts K, Stephan KM, Posse S, Schormann T, Zilles K, Freund H-J, Seitz RJ: Broca's area subserves imagery of motion: a combined cytoarchitectonic and fMRI study. *Hum Brain Mapp* 11 (2000) 273-285
5. Brooks VB: Limbic assistance in task-related use of motor skill. In: Eccles JC, Creutzfeldt OD (eds) *The principles of design and operation of the brain*. *Exp Brain Res, Series* 21(1990) 343-368
6. Brothie P, Iansek R, Horne MK: Motor function of the monkey globus pallidus. 2. Cognitive aspects of movement and phasic neuronal activity. *Brain* 114 (1991) 1685-1702
7. Damasio AR, Eslinger PJ, Damasio H, van Hoesen GW, Cornell S: Multimodal amnesic syndrome following bilateral temporal and basal forebrain damage. *Arch Neurol* 42 (1985) 252-259
8. Damasio AR, Graff-Radford NR, Eslinger PJ, Damasio H, Kassel N: Amnesia following basal forebrain lesions. *Arch Neurol* 42 (1985) 263-271
9. Desmurget M, Gréa H, Grethe JS, Prablanc C, Alexander GE, Grafton ST: Functional anatomy of nonvisual feedback loops during reaching: a po-

- sitron emission tomography study. *J Neurosci* 21 (2001) 2919-2928
10. Duncan J, Owen AM: Common regions of the human frontal lobe recruited by diverse cognitive demands. *Trends Neurosci* 23 (2000) 475-483
 11. Duncan J, Seitz RJ, Kolodny J, Bor D, Herzog H, Ahmed A, Newell FN, Emslie H: A neural basis for general intelligence. *Science* 289 (2000) 457-460
 12. Eichenbaum H, Otto T, Cohen NJ: The hippocampus - what does it do? *Behav Neurol Biol* 57 (1992) 2-36
 13. Fitts PM: Perceptual-motor skills learning. In: Welto AW (ed) *Categories of Human Learning*. Academic Press 1964, New York
 14. Friston KJ, Frith CD, Passingham RE, Liddle PF, Frackowiak RSJ: Motor practice and neurophysiological adaptation in the cerebellum: a positron emission tomography study. *Proc R Soc Lon B* 248 (1992) 223-228
 15. Gerardin E, Sirigu A, Lehericy S, Poline J-B, Gaymard B, Marsault C, Agid Y, LeBihan D: Partially overlapping neural networks for real and imagined hand movements. *Cereb Cortex* 10 (2000) 1093-1104
 16. Ghilardi M-F, Ghez C, Dhawan V, Moeller J, Mentis M, Nakamura T, Antonini A, Eidelberg D: Patterns of regional brain activation associated with different forms of motor learning. *Brain Res* 871 (2000) 127-145
 17. Gilbert PFC, Thach WT: Purkinje cell activity during motor learning. *Brain Res* 128 (1977) 309-328
 18. Graff-Radford NR, Tranel D, van Hoesen GW, Brandt JP: Diencephalic amnesia. *Brain* 113 (1990) 1-25
 19. Grafton ST, Mazziotta JC, Presty S, Friston KJ, Frackowiak RSJ, Phelps ME: Functional anatomy of human procedural learning determined with regional cerebral blood flow and PET. *J Neurosci* 12 (1992) 2542-2548
 20. Graybiel AM, Aosaki T, Flaherty AW, Kimura M: The basal ganglia adaptive motor control. *Science* 265 (1994) 1826-1831
 21. Hazeltine E, Grafton ST, Ivry R: Attention and stimulus characteristics determine the locus of motor-sequence encoding. A PET study. *Brain* 120 (1997) 123-140
 22. Iacoboni M, Woods RP, Brass M, Bekkering H, Mazziotta JC, Rizzolatti G: Cortical mechanisms of human imitation. *Science* 286 (1999) 1426-1528
 23. Jenkins IH, Brooks DJ, Nixon PD, Frackowiak RSJ, Passingham RE: Motor sequence learning: a study with positron emission tomography. *J Neurosci* 14 (1994) 3775-3790
 24. Jueptner M, Stephan KM, Frith CD, Brooks DJ, Frackowiak RS, Passingham RE: Anatomy of motor learning. I. Frontal cortex and attention to action. *J Neurophysiol* 77 (1997) 1313-1324
 25. Karni A, Meyer G, Jezzard P, Adams MM, Turner R, Ungerleider LG: Functional MRI evidence for adult motor cortex plasticity during motor skill learning. *Nature* 377 (1995) 155-158
 26. Kawashima R, Roland PE, O'Sullivan BT: Functional anatomy of reaching and visuomotor learning: a positron emission tomography study. *Cereb Cortex* 2 (1995) 111-122
 27. Kihlstrom JF: The cognitive unconscious. *Science* 237 (1987) 1445-237
 28. Lacquaniti F, Perani D, Guigon E, Bettinardi V, Carrozzo M, Grassi F, Rossetti Y, Fazio F: Visuomotor transformation for reaching to memorized targets: A PET study. *Neuroimage* 5 (1997) 129-146
 29. Lederman SJ, Klatzky RL: Hand movements: a window into haptic object recognition. *Cog Psychol* 19 (1987) 342-368
 30. Lisberger SG: The neural basis for learning of simple motor skills. *Science* 242 (1988) 728-735
 31. Logothetis NK: Can current fMRI techniques reveal the micro-architecture of cortex? *Nat Neurosci* 3 (2000) 164-169
 32. Markowitsch HJ: Diencephalic amnesia. In: Salorio DB (ed) *Trastornos de la memoria*. Editorial MCR, Barcelona, 1992 pp 269-336
 33. Martin A, Haxby JV, Lalonde FM, Wiggs CL, Ungerleider LG: Discrete cortical regions associated with knowledge of color and knowledge of action. *Science* 270 (1995) 102-105
 34. McIntosh AR, Rajah MN, Lobaugh NJ: Interactions of prefrontal cortex in relation to awareness of sensory learning. *Science* 284 (1999) 1531-1533
 35. Mesulam M-M: Large-scale neurocognitive networks and distributed processing for attention, language, and memory. *Ann Neurol* 28 (1990) 597-613
 36. Middleton FA, Strick PL: Basal ganglia and cerebellar loops: motor and cognitive circuits. *Brain Res Rev* 31 (2000) 236-250
 37. Mink JW, Thach WT: Basal ganglia intrinsic circuits and their role in behavior. *Curr Opin Neurobiol* 3 (1993) 950-957
 38. Murray E, Mishkin M: Severe tactual as well as visual memory deficits follow combined removal of the amygdala and hippocampus in monkeys. *J Neuroscience* 4 (1984) 2565-2580
 39. Raichle ME, Fiez JA, Videen TO, MacLeod A-MK, Pardo JV, Fox PT, Petersen SE: Practice-related changes in human brain functional anatomy during nonmotor learning. *Cereb Cortex* 4 (1994) 8-26
 40. Rauch SL, Savage CR, Brown HD, Curran T, Alpert NM, Kendrick A, Fischman AJ, Kosslyn SM: A PET investigation of implicit and explicit sequence learning. *Human Brain Mapp* 3 (1995) 271-286
 41. Rowe JB, Toni I, Josephs O, Frackowiak RSJ, Passingham RE: The prefrontal cortex: response selection or maintenance within working memory? *Science* 288 (2000) 1656-1660
 42. Sakai K, Hikosaka O, Miyauchi S, Takino r, Sasaki Y, Pütz B: Transition of brain activation from frontal to parietal areas in visuomotor sequence learning. *J Neurosci* 18 (1998) 1827-1840
 43. Schmahmann JD: From movement to thought: anatomic substrates of the cerebellar contribution to cognitive processing. *Human Brain Mapp* 4 (1996) 174-198
 44. Schmidt RA: Control processes in motor skills. *Exercise Sport Sci Rev* 4 (1976) 229-261
 45. Schultz W, Romo R: Neuronal activity in the monkey striatum during the initiation of movements. *Exp Brain Res* 71 (1988) 431-436
 46. Schultz W, Tremblay L, Hollermann JR: Reward processing in primate orbitofrontal cortex and basal ganglia. *Cereb Cortex* 10 (2000) 272-283
 47. Schwarz C, Thier P: Binding of signals relevant for action towards a hypothesis of the functional role of the pontine nuclei. *Trends Neurosci* 22 (1999) 443-451
 48. Seitz RJ, Roland PE: Learning of sequential finger movements in man: a combined kinematic and positron emission tomography (PET) study. *Eur J Neurosci* 4 (1992) 154-165
 49. Seitz RJ, Canavan AGM, Yagüez L, Herzog H, Tellmann L, Knorr U, Huang Y, Hömberg V: Representations of graphomotor trajectories in the human parietal cortex: evidence for controlled processing and automatic performance. *Eur J Neurosci*, 9 (1997) 378-389
 50. Shadmehr R, Holcomb HH: Neural correlates of motor memory consolidation. *Science* 277 (1997) 821-825
 51. Squire L R: Mechanisms of memory. *Science* 232 (1986) 1612-1619
 52. Stephan KM, Binkofski F, Dohle C, Schüller M, Tellmann L, Herzog H, Freund H-J, Seitz RJ: Loss of visual feedback: compensatory parietal and frontal rCBF increases during bimanual coordination. *Neuroimage* 7 (1998) S976
 53. Stephan KM, McIntosh G, Thaut M, Seitz RJ, Hömberg V: Conscious and subconscious sensorimotor processing: prefrontal cortex and the influence of conscious awareness. *Neuroimage*, in press
 54. Tanji J: The supplementary motor area in the cerebral cortex. *Neurosci Res* 19 (1994) 251-268
 55. Thompson RF: The neurobiology of learning and memory. *Science* 233 (1986) 941-947
 56. Toga AW, Mazziotta JC: *Brain Mapping. The methods*. Academic Press, San Diego 1996
 57. Tulving E: Concepts of human memory. In: *Memory: organization and locus of change*. Squire LR, Weinberger NM, Lynch G, McGaugh JL (eds) Oxford University Press 1991, pp 3-32
 58. Tulving E, Kapur S, Craik FM, Moscovitch M, Houle S: Hemispheric encoding/retrieval asymmetry in episodic memory: positron emission tomography. *Proc Natl Acad Sci USA* 91(1994) 2016-2020
 59. Willingham DB: A neuropsychological theory of motor skill learning. *Psychol Rev* 105 (1998) 558-584
 60. Winstein CJ, Grafton ST, Pohl PS: Motor task difficulty and brain activity: investigation of goal-directed reciprocal aiming using positron emission tomography. *J Neurophysiol* 77 (1997) 1581-1594
 61. Wolpert DM, Goodbody SJ, Husain M: Maintaining internal representations: the role of the human superior parietal lobe. *Nat Neurosci* 1 (1998) 529-533
 62. Zola-Morgan S, Squire LR: Preserved learning in monkeys with medial temporal lesions: sparing of motor and cognitive skills. *J Neurosci* 4 (1984) 1072-1085

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. R.J. Seitz

Neurologische Klinik, Universitätsklinikum Düsseldorf

Moorenstraße 5, D-40225 Düsseldorf

e-mail: seitz@neurologie.uni-duesseldorf.de