



- Institut und an der Universität in Basel auf dem Gebiet „Axonales Wachstum und Regulation durch GAP-43“ (Pico Caroni). Postdoc in Montreal bei Albert Aguayo zum Thema „Neuroprotektion durch viralen Gentransfer von Neurotrophinen“. Im Anschluss Volkswagen-Stiftung - Nachwuchsguppe „Molekular- und Zellbiologie neuraler Stamm- und Vorläuferzellen“ an der Universität Regensburg. Habilitation in „Experimenteller Neurologie“ an der Universität Regensburg. Seit Juli 2006 Professor für „Klinische Neurowissenschaften“ an der Universität Regensburg, Neurologie (Prof. Ulrich Bogdahn). Schwerpunkt: Neuronale Stammzellen und adulte Neurogenese, Neuroregeneration.

Jürgen Winkler: geb. 17.12.1958. Studium Humanmedizin in Freiburg und Strasbourg. Dissertation 1987 an der Universität Freiburg. 1986 - 1988: Neuropathologie, Universität Düsseldorf; 1988 - 1990: Neurologie, Universität Würzburg; 1990-1992: Psychiatrie, Universität Würzburg. Postdoc am Dept. Neurosciences an der UCSD, La Jolla (Leon Thal). Seit 1997: Neurologie, Universität Regensburg (Prof. Ulrich Bogdahn). Habilitation in „Neurologie“ an der Universität Regensburg. Derzeit „Leitender Oberarzt“ und Professor für „Klinische Neurobiologie“, Neurologie, Universität Regensburg und „Associate Research Scientist“, UCSD. Schwerpunkt: neurodegenerative Erkrankungen und Neuroregeneration.

Ulrich Bogdahn: geb. 10.08.1951 in Berlin. Studium Humanmedizin an der Universität Marburg. Facharztausbildung Neurologie Universität Würzburg (Prof. Mertens). Postdoc am Brain Tumor Research Center, UCSF (Charles Wilson). Klinische Neurophysiologie, Universität Würzburg (K. Ricker), Neuroradiologie, Universität Würzburg (M. Nadjmi). Habilitation „Experimentelle Therapie des Gehirntumors“ im Fach Neurologie. Seit 1996 Direktor der Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universität Regensburg. Schwerpunkte: Neuroonkologie, Bildgebung, Neuroregeneration.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Ludwig Aigner
Klinik und Poliklinik für Neurologie am
Bezirksklinikum, Universität Regensburg
Universitätsstr. 84
93053 Regensburg
Tel.: +49 (0) 941 944 8950
Fax: +49 (0) 941 944 8951
e-mail: ludwig.aigner@klinik.uni-regens-
burg.de

Bewegungsplanung in der Großhirnrinde – Signale zur Steuerung von kognitiven Neuroprothesen

Alexander Gail

Zusammenfassung

Mit wachsendem Wissen über die Informationsverarbeitung im Gehirn und verbesserten elektrophysiologischen Methoden rücken neuartige Neuroprothesen in den Bereich des Machbaren. Kinematische Prothesen, die eingeschränkte motorische Fähigkeiten durch künstliche Effektoren kompensieren, können direkt über zentralnervöse, neuronale Steuersignale kontrolliert werden. Bewegungsrelevante Parameter werden im Gehirn in vielfältiger Weise kodiert. So sind unterschiedliche Ansätze denkbar, Bewegungsparameter aus neuronaler Aktivität zu extrahieren. Kognitive Neuroprothesen verfolgen die Idee, die Aktivität der Großhirnrinde hinsichtlich Bewegungsplänen oder -zielen zu interpretieren, anstatt direkte Motorbefehle an das periphere Nervensystem oder deren unmittelbare Vorstufen zu dekodieren. Teilbereiche des parietalen und prämotorischen Kortex kodieren Bewegungsziele für Armbewegungen in unterschiedlichen Koordinatensystemen während der Planungsphase einer Bewegung. Vorteilhaft ist die Verwendung von Steuersignalen, die Bewegungsziele in visuellen, extrinsischen Koordinaten widerspiegeln, da im Fall einer Prothese zwar visuell-sensorische, aber nicht propriozeptive Rückmeldung über die selbst initiierte Prothesenbewegung zur Verfügung steht. Die neuronale Implementierung zielgerichteter Bewegungsplanung ist jedoch in vielen grundlegenden Aspekten noch unverstanden. Untersuchungen, die das Zusammenspiel externer Reize und interner Ziele auf die Bewegungsplanung und -kontrolle zum Gegenstand haben, sind vor dem Hintergrund der Neuroprothetik grundlagen- und anwendungsorientierte Forschung zugleich.

Abstract

Movement plans in the cortex – control parameters for cognitive neuroprosthetic devices.

The growing knowledge about information processing in the brain and improved electrophysiological methods make novel neuroprosthetic devices feasible. Kinematic prostheses, which compensate limited motor abilities with artificial effectors, can be controlled directly using neural signals from the central nervous system. Movement-related parameters are encoded in various ways in the brain. This makes different approaches plausible to extract movement parameters from neuronal activity. The idea of cognitive neuroprostheses is to interpret activity of cerebral cortex with respect to movement plans or goals, rather than decoding direct motor commands to the periphery or its immediate antecedents. Subdivisions of the parietal and premotor cortices encode reach movement goals in different reference frames during the planning phase of a movement. Using control parameters that reflect movement goals in visual extrinsic coordinates is beneficial, since visual-sensory, but not proprioceptive feedback about one's own movement is available during prosthetic control. Many basic aspects of the neuronal implementation of goal-directed movement planning, although, are not well understood yet. On the background of neuroprosthetic research, investigating the interplay between external stimuli and internal goals in the planning and control of voluntary movements means both, pursuing basic and applied science.

Key words: sensorimotor transformation; context integration; parietal reach region; cognitive neuroprosthetics

Anwendungsorientierte Hirnelektrophysiologie

Die Neuroprothetik liefert ein Beispiel für die Untrennbarkeit von angewandter und grundlagenorientierter Neurowissenschaft. Die detaillierten Charakterisierungen der elektrophysiologischen Antworteigenschaften von Neuronen in der Großhirnrinde und anderen Hirnstrukturen tragen entscheidend zu einem immer umfassenderen Verständnis der Vorgänge im Gehirn bei, die unser Wahrnehmen und Handeln bestimmen. Durch den systematischen Vergleich der elektrophysiologischen Befunde mit dem zunehmend detaillierten anatomischen Wissen über die Verbindungen im Gehirn, mit psychophysischen Leistungen und Ergebnissen nicht-invasiver, bildgebender Methoden, entsteht so eine Vorstellung über Pfade und Mechanismen der sensorischen Informationsverarbeitung, die Umsetzung von sensorischer in handlungsbezogene Information, die Grundlagen einfacher Entscheidungsprozesse, die Kontrolle von

Bewegungen, Gedächtnisfähigkeit und viele andere Hirnleistungen.

Das Wissen um die Funktion einzelner Hirnbereiche hilft neuropathologische Erkrankungen besser zu verstehen, auch wenn daraus nicht notwendigerweise eine direkte Heilungsmöglichkeit erwächst. Läsionen im posterioren Bereich des Parietalkortex, um nur ein Beispiel zu nennen, können zu optischer Ataxie führen, einer Beeinträchtigung der visuell gestützten Steuerung von Bewegungen (Karnath und Perenin 2005). Detaillierte elektrophysiologische Befunde zeigen, dass Nervenzellen in entsprechenden Regionen des Gehirns von Rhesusaffen an visuomotorischen Transformationen beteiligt sind, wie sie für eine visuelle Bewegungssteuerung notwendig sind. Solche Parallelitäten zwischen klinischen und experimentellen Befunden liefern Erklärungsansätze für die Ausprägungen unterschiedlicher neuropathologischer Krankheitsbilder. Auch wenn es sich bei den experimentellen Erkenntnissen zunächst meist um reines Grundlagenwissen handelt, ist langfristig das

Verständnis der funktionellen Zusammenhänge, wie sie die Hirnelektrophysiologie liefert, die elementare Voraussetzung für neue, teils noch ungeahnte Möglichkeiten der medizinischen Intervention. Im Fall der Neuroprothetik leiten sich unmittelbar anwendungsbezogene, klinisch relevante Erkenntnisse aus dem Grundlagenwissen ab. Durch die Einspeisung künstlicher elektrischer Signale in das Nervensystem oder das Auslesen elektrischer neuronaler Aktivität aus dem Nervensystem können ausgefallene sensorische oder motorische Fähigkeiten ersetzt werden. Das Verständnis elektrophysiologischer Informationsverarbeitungsprozesse der Sensorik oder Motorik auf verschiedenen Verarbeitungsstufen des Nervensystems bildet die direkte und entscheidende Grundvoraussetzung dafür. Sensorischen Neuroprothesen müssen so an den Organismus angekoppelt werden, dass die künstlich generierten Signale vom Nervensystem im Sinne der zu ersetzenden Sinnesfunktion interpretiert werden können; kinematische Neuroprothesen so, dass die

WORLD PRECISION INSTRUMENTS
 LABORATORY EQUIPMENT FOR THE LIFE SCIENCES

Neuroscience
 Physiology—Cardiovascular
 Physiology—Epithelial
 Physiology—Miscellaneous
 Biosensing
 Microdissection, Microsurgery
 Laboratory Supplies
 Micro-manipulators
 Microscopes, Cameras
 Pumps, Fluid Handling
 Spectroscopy, Fluorometry

MEET US AT THE GÖTTINGEN NEUROBIOLOGY CONFERENCE!
 MARCH 29 - APRIL 1ST 2007, BOOTH 34

OUR CATALOGUE 2007 WITH MANY NEW PRODUCTS IS NOW AVAILABLE - PLEASE ASK FOR YOUR FREE COPY

WWW.WPI-EUROPE.COM

World Precision Instruments
 Laboratory Equipment for the Life Sciences

2007
 Neuroscience
 Physiology—Cardiovascular
 Physiology—Epithelial
 Physiology—Miscellaneous
 Biosensing
 Microdissection, Microsurgery
 Laboratory Supplies
 Glass, Metals, Electrodes
 Micro-manipulators
 Microscopes, Cameras
 Pumps, Fluid Handling
 Spectroscopy, Fluorometry
 Index

WORLD PRECISION INSTRUMENTS LIEGNITZER STR. 15 D-10999 BERLIN
 TEL +49 30 6188845 FAX +49 30 6188670 E-MAIL WPIDE@WPI-EUROPE.COM



extrahierten neuronalen Signale vom künstlichen Effektor im Sinne eines motorischen Verhaltens interpretiert werden können. Die Praxis zeigt, dass dies kein triviales Problem ist. Ein tiefgehendes Verständnis über neuronale Informationsverarbeitung während natürlicher Wahrnehmungs- und Handlungsvorgänge ist nötig.

Kognitive Neuroprothesen

Neuroprothesen verschiedenster Art sind Gegenstand der Forschung oder bereits etablierter Bestandteil der medizinischen Praxis. Frühe Erfolge wurden in erster Linie bei der Anknopplung an periphere Teile des Nervensystems erzielt. Das Cochleaimplantat, das durch direkte elektrische Stimulation des Hörnervs an der Hörschnecke eine partielle Wiederherstellung des Hörsinnes trotz ausgefallener Hörsinneszellen ermöglicht, ist mit weltweit ca. 100.000 Implantationen das bekannteste Erfolgsbeispiel für sensorische Prothesen. Zur Wiederherstellung des Sehsinnes gibt es experimentelle Ansätze sowohl für eine Anknopplung an das periphere Nervensystem (Retinaimplantat), als auch für die direkte Stimulation von zentralem Nervengewebe, wie z.B. des Corpus Geniculatum Laterale oder des primären visuellen Kortex.

Die Wahl der neuronalen Struktur, an die man prothetische Systeme ankoppeln will, hängt stark davon ab, welche Zielgruppe von Patienten man im Auge hat. Dies wird auch am Beispiel kinematischer Prothesen deutlich, wo es darum geht, den Ausfall oder die Einschränkung motorischer Fähigkeiten mit Hilfe künstlicher Effektoren zu kompensieren. Der Verlust eines Unterarmes ohne weitere körperliche Beeinträchtigungen erlaubt prinzipiell die Verwendung von myoelektrischer Restmuskelaktivität aus dem Oberarm oder dem Rumpf zur Ansteuerung von Unterarm- oder Handprothesen (Sears und Shaperman 1991). Nicht anwendbar aber sind solche rein peripheren myo- oder neuroelektrischen Prothesen bei Patienten mit Tetraplegie (Lähmung aller Extremitäten). Diese kann eintreten infolge eines traumatischen, tumor- oder infektionsbedingten spinalen Querschnittssyndroms, ebenso infolge bilateraler Hirnschädigungen, z.B. durch Schlaganfall, oder durch degenerative Erkrankungen des Zentralnervensystems, wie Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) oder Multiple Sklerose (MS). Von schwerwiegenden Lähmungen sind jährlich zehntausende Menschen allein in Deutschland betroffen. In Fällen ausgedehnten Mobilitätsverlustes könnten zukünftig, sofern die Art der Erkrankung einen ent-

sprechenden Eingriff erlaubt und sinnvoll erscheinen lässt, zentralnervös gesteuerte Neuroprothesen Erleichterung schaffen. Hierbei handelt es sich um Prothesen, deren Steuerungssignale von zentralen Teilen des Nervensystems gewonnen werden, insbesondere von bewegungsrelevanten Arealen der Großhirnrinde.

Die Erfassung und Interpretation von Bewegungsabsichten, unabhängig von der Fähigkeit natürliche willkürliche Bewegungen tatsächlich auszuführen, ist das Ziel kognitiver Neuroprothesen (Abbildung 1). Als Steuerungssignal soll elektrische Hirnaktivität dienen, die den Plan für eine unmittelbar bevorstehende Bewegung repräsentiert, nicht die Bewegung selbst kontrolliert (Andersen et al. 2004; Musallam et al. 2004). Die Idee ist, auf Hirnareale zurückzugreifen, die kognitiv mit der Planung von Bewegungen auf relativ abstraktem Niveau betraut sind. Diese Areale sollen bewegungsrelevante Information kodieren, ohne von der eigentlichen Umsetzung der Bewegung abzuhängen.

Vorteile kognitiver Neuroprothesen

Mit dem kognitiven Ansatz kann ausgenutzt werden, dass die natürliche, bewusste Handlungsplanung typischerweise nicht darin besteht, einzelne konkrete Bewegungskontrollparameter festzulegen, sondern Bewegungsziele auf einem abstrakten Niveau zu definieren. Extrahiert würde das Bewegungsziel an sich, nicht wie es erreicht werden soll. Wesentliche Aspekte der Bewegungsplanung erfolgen in einem visuell-räumlichen Bezugssystem und finden vornehmlich in Arealen außerhalb des primären Motorkortex statt (siehe folgende Abschnitte). Die eigentliche Umsetzung der ursprünglichen und damit zu ersetzenden Bewegung ist den betroffenen Patienten nicht mehr möglich, eine Planung auf abstraktem, kognitivem Niveau in der Regel schon.

Die Strukturen, die beim Gesunden für die Ausführung einer Bewegung zuständig sind, sind beim Patienten entweder zerstört oder durch die krankheitsbedingte Bewegungsunfähigkeit von degenerativen Veränderungen bedroht, so dass sie oft zur Steuerung einer Prothese ungeeignet sind. Selbst Strukturen, die nicht primär durch die Erkrankung geschädigt sind, aber in die Bewegungskontrolle involviert sind, könnten sich degenerativ verändern. Infolge der Lähmung entfallen die für selbst initiierte Eigenbewegungen spezifischen sensorischen Rückmeldungen, insbesondere propriozepti-

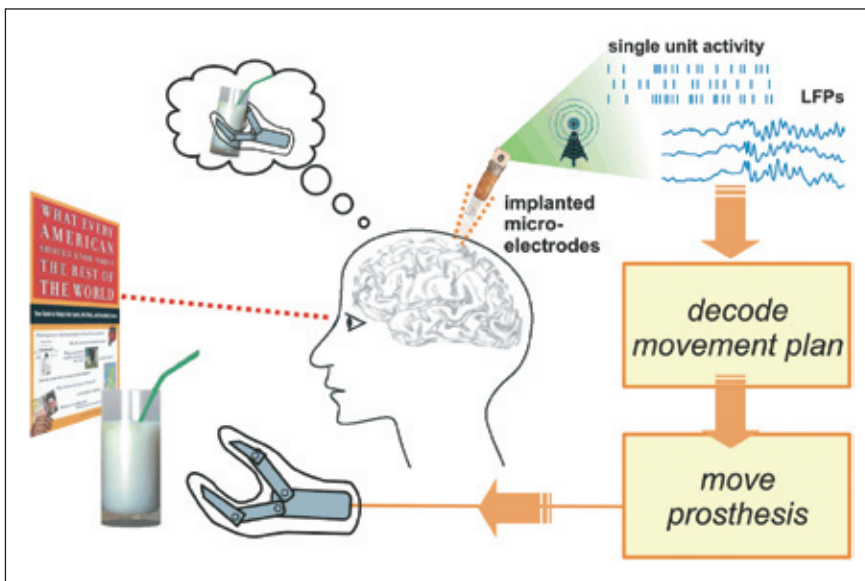


Abb. 1: Prinzip einer kognitiven Neuroprothese basierend auf kortikalen Bewegungssignalen. Bewegungsrelevante neuronale Signale der Hirnrinde werden über mehrere Sensoren, hier intrakortikale Mikroelektroden, registriert. Ein Dekodieralgorithmus interpretiert die Signale hinsichtlich einer Bewegungsabsicht und steuert damit eine Prothese, einen Computercursor, Robotikarm oder andere künstliche Effektoren. Beim kognitiven Ansatz handelt es sich dabei nicht um Signale der konkreten Bewegungskontrolle (Motorbefehle), sondern um die Extraktion von Bewegungsplänen oder -zielen aus der neuronalen Hirnrindenaktivität.



ve Signale. Es ist noch unklar, in welchem Maße Motorbefehle des primären motorischen Kortex, dessen Integrität vermutlich stark von eigenbewegungsspezifischen propriozeptiven Signalen abhängt, im Fall einer Lähmung unverändert erhalten bleiben. Propriozeptive Signale von einer Prothese künstlich in das Nervensystem einzuspeisen ist schwierig. Da der Sehsinn bei den meisten gelähmten Patienten aber intakt ist, ist eine visuell-sensorische Rückmeldung über die Prothesenbewegung üblicherweise vorhanden. Im Gegensatz zu Arealen der direkten Bewegungssteuerung bleiben Areale der abstrakteren Bewegungsplanung, wie parietale oder prämotorische Armbewegungsareale, von degenerativen Veränderungen eher verschont, weil sie unter anderem bewegungsrelevante, visuell-sensorische Information integrieren.

Des Weiteren sind grundsätzlich neuronale Adaptationsprozesse zur Anpassung an den Prothesengebrauch als notwendig zu erwarten, unabhängig von der Art und der Quelle des Steuerungssignals. Die vorhandene sensorische Rückmeldung über selbst initiierte Prothesenbewegungen in visuomotorischen Planungsarealen ist von Vorteil, da über die wahrgenommene Effektorstellung (z.B. Handposition) ein Vergleich zwischen der erwarteten und tatsächlichen Konsequenz eines Bewegungsbefehls möglich ist. Eine Diskrepanz liefert die Möglichkeit ein Fehlersignal zu berechnen, das direkt als treibende Größe für systematische plastische Veränderungen des neuronalen Netzwerkes beim notwendigen visuomotorischen Lernen dienen kann. Sensomotorischen Strukturen, die stärker propriozeptiv dominiert sind, fehlt im Fall einer Prothese ein entsprechendes direktes adäquates Rückkopplungssignal. In diesem Zusammenhang sei bemerkt, dass Neuroprothetik-Experimente, ungeachtet der potenziellen klinischen Anwendung, ein viel versprechendes Instrument darstellen, um die Rolle sensorischer Rückkopplung beim sensomotorischen Lernen systematisch zu analysieren.

Kognitive Neuroprothesen sind sehr vielseitig einsetzbar. Welche Aspekte einer Bewegung bei einer kognitiven Neuroprothese gesteuert werden, bleibt zunächst offen. Vorstellbar sind einerseits diskrete, vergleichsweise abstrakte und komplexe Bewegungsziele, wie die gewünschte Endkonstellation des Effektors („Handprothese umfasst Milchglas“) oder die qualitative Beschreibung einer Trajektorie („Bewege Hand geradlinig nach vorn“). Andererseits aber auch konkrete, zeitkontinuierliche Bewegungsparameter, wie die Winkelstellung der Gelenke, Geschwindigkeit und Kraft der Bewegung, etc. Die Vorgabe abstrakter Bewegungsziele, die von den eigentlichen Bewegungsparametern losgelöst sind und die gerade die Attraktivität des kognitiven Ansatzes begründen, verlagert die Bewegungskontrolle auf die Prothese. Das heißt, es müsste ein Robotersystem angesteuert werden, das eigenständig eine Bewegung mit vorgegebenem Ziel ausführen kann. Auch die Zeitstruktur (Start/Stopp) einer Bewegung (Bokil et al. 2006), die Auswahl zwischen mehreren künstlichen Effektoren (linker/rechter Prothetikarm) oder verschiedene Modi der Bewegung sind denkbare (!) kognitive Kontrollparameter.

Grundsätzlich ist bei kognitiven Neuroprothesen auch die Art des Effektors nicht festgelegt. Angestrebt wird sowohl die Steuerung von Prothesen im eigentlichen Sinne, zur Wiederherstellung einer ausgefallenen Körperfunktion, wie auch die Bedienung von technischen Hilfsmitteln mit Ersatzfunktion, beispielsweise eines Computercursors zu Kommunikationszwecken oder eines Rollstuhls. Wie sich kognitive Neuroprothesen letztlich gestalten, wird entscheidend davon abhängen, welche Bewegungsziele oder -parameter überhaupt in Form messbarer neuronaler Signale zugänglich sind oder durch Training zugänglich gemacht werden können. Das wirft die Frage auf, wie Bewegungspläne im Gehirn

npi
Electronic Instruments
for the Life Sciences

ELC Series

The “Swiss Army Knife” of Electrophysiology



ELC-03X

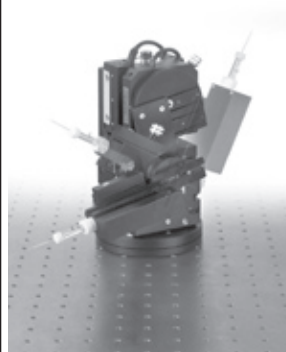


ELC-03M

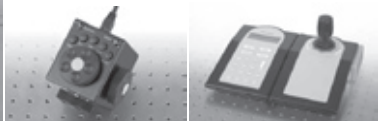
Suitable for **extracellular recordings** with high gain, **juxtosomal filling** of dyes and DNA, **intracellular recordings**, **whole-cell patch clamp** in CC or VC mode, single cell stimulation and **electroporation**, amperometry and voltammetry, and iontophoresis

 Psi Scientific

PatchStar



The PatchStar is a high precision, stable and motorized manipulator. With the ability to move in XYZ and a virtual approach axis. It offers a resolution of 20 nm, 4 axes of motion (three real, one virtual) and is electrically silent.



Other npi electronic instruments

- Single Electrode voltage clamp amplifiers
- Two Electrode voltage clamp amplifiers
- Temperature control systems
- Bridge-/Intracellular amplifiers
- Extracellular amplifiers
- Modular system
- Low pass Bessel filters
- Fast iontophoretic drug application systems
- Fast pneumatic drug application systems
- Voltammetric / amperometric amplifiers
- Automatic chlorider

ALA Scientific perfusion systems and accessories

- EXFO Burleigh micropositioners
- Scientifica posts and platforms
- Scientifica microscope platforms

npi electronic GmbH

Hauptstrasse 96, D-71732 Tamm, Germany
Phone +49 (0)7141-9730230; Fax: +49 (0)7141-9730240
support@npielectronic.com; <http://www.npielectronic.com>



in natürlicher Form repräsentiert sind. Mit dieser Frage befassen sich die folgenden beiden Abschnitte.

Sensomotorische Transformationen und Planung zielgerichteter Bewegungen

Wie planen wir willkürliche Bewegungen? Wie wird sensorische Information zur Planung von Bewegungen benutzt? Wie integrieren wir multimodale sensorische Information über unsere Umwelt und unsere eigene Körperstellung im Raum, um Bewegungsziele festzulegen? Die folgenden Betrachtungen beschränken sich beispielhaft auf wenige und stark vereinfachte Aspekte der Planung visuell geführter, willkürlicher Skelettmuskelbewegungen, wie sie für die Entwicklung von neuroelektrischen Arm- oder Handprothesen interessant sind.

Nehmen wir das alltägliche Beispiel eines Milchglases, zu dem wir greifen wollen, um davon zu trinken (Abbildung 2). Rein introspektiv wird schnell klar, dass wir nicht über die Verkürzung von Armmuskeln nachdenken, oder die Veränderung von Gelenkstellungen, wenn wir einem Gegenstand aufnehmen wollen. Die Planung einer willkürlichen Arm- oder Handbewegung erfolgt in einem visuell-räumlichen Bezugssystem. Nicht die Abweichung der aktuellen von der gewünschten Bizepslänge (Motorfehler in intrinsischen Koordinaten) wird wahrgenommen, sondern die Diskrepanz zwischen der Position der Hand und des Glases in visuellen (extrinsischen) Koordinaten. Im genannten Beispiel ist das schon alleine deshalb plausibel, weil zwar über die Handposition sowohl somatosensorische wie auch visuell-sensorische Information vorliegt, aber das angesteuerte Milchglas rein visuell repräsentiert ist. Um in diesem Fall ein Bewegungsziel zu definieren, bietet sich an, den Motorfehler als Differenz zwischen der visuell-räumlichen Position des Milchglases und der Hand zu berechnen. Entsprechend gibt es Hinweise darauf, dass die kinematischen Aspekte von Arm- oder Handbewegungen, also die raum-zeitlichen Parameter ohne Berücksichtigung von Kräften, in extrinsischen Koordinaten geplant werden. Auch ohne Sichtbarkeit des Greifziels oder der Hand während der Bewegung werden Arm- oder Handbewegungsziele in einem extrinsischen, genauer, oft in einem blickrichtungszentrierten Bezugssystem festgelegt (Bock 1986; Henriques et al. 1998; Batista et al. 1999).

Um Handbewegungen in blickrichtungszentrierten Koordinaten planen zu können, muss die sensorische Information über die

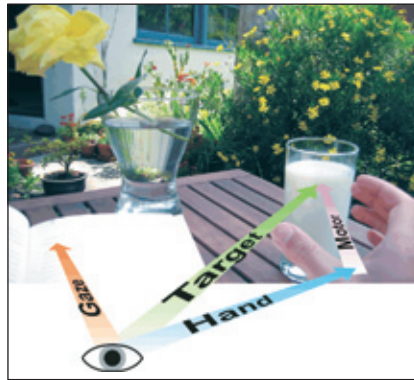


Abb. 2: Planung von visuell geführten Arm- oder Handbewegungen. Räumliche Aspekte der Arm- oder Handbewegungsplanung finden i.d.R. in einem extrinsischen, blickrichtungszentrierten Bezugssystem statt, d.h. Bewegungsziele (das Milchglas) werden relativ zur aktuellen Blickrichtung (gaze) definiert. Abhängig von internen Handlungszielen können aber in derselben Situation, aufbauend auf identischer externer sensorischer Information, unterschiedliche Bewegungsziele definiert werden (z.B. Blumenvase). Das bedeutet, sensomotorische Transformationen, die Übersetzungen sensorischer Informationen in Bewegungsparameter, verlaufen im Allgemeinen kontextabhängig.

Handposition, inklusive propriozeptiver Signale über Armmuskellängen/-gelenkstellungen, die ursprünglich in intrinsischen Koordinaten vorliegen, so mit Informationen über die aktuelle Augen- und Kopfstellung kombiniert werden, dass die Diskrepanz zwischen aktueller und gewünschter Handposition in einem blickrichtungszentrierten Bezugssystem ermittelt werden kann (Buneo et al. 2002). Die Übersetzung eines extrinsischen in ein intrinsisch definiertes Bewegungsziel wiederum ist notwendig, um den Plan in eine Bewegung umzusetzen, d.h. um konkrete und koordinierte Motorbefehle an unsere Skelettmuskulatur zu senden. Der Vorteil, über diesen Zwischenschritt Arm- oder Handbewegungsziele in visuellen Koordinaten festzulegen, könnte in einer leichteren Koordination von Hand- und Augenbewegungen liegen, der hohen räumlichen Genauigkeit des Sehsinnes und damit verbundenen Möglichkeit zur präzisen Kontrolle von Bewegungen (Cohen und Andersen 2002), sowie der Möglichkeit zur Definition von Bewegungszielen außerhalb unserer unmittelbaren Armreichweite, z.B. bei der Verwendung von Werkzeugen oder beim Werfen. Die Art der Repräsentation von Bewegungszielen in manchen Hirnrindenarealen, insbesondere in Teilen des

Parietalkortex, bekräftigt die Vorstellung einer Bewegungsplanung in visuellen Koordinaten (s.u.).

Die Integration unterschiedlicher sensorischer Information zur genauen Erfassung unserer Körperstellung in Relation zur Umwelt (der Hand relativ zum Glas) allein reicht nicht aus, um ein Bewegungsziel zu definieren. In der Regel haben wir die Auswahl zwischen vielen verschiedenen Handlungsoptionen. So können wir in der Beispielsituation mit dem Milchglas statt des Glases auch einen anderen Gegenstand auf dem Tisch greifen, z.B. die Vase (Abbildung 2). Die Entscheidung für ein internes Handlungsziel hängt dabei häufig von abstrakten, gelernten Regeln ab. Wählen wir eine bestimmte Handlungsoption anhand einer gelernten Assoziation zwischen einem Hinweisreiz und der dazugehörigen Reaktion (wie z. B. bei einer Verkehrsampel), spricht man von konditionalem Motorverhalten. Im Beispiel mit dem Milchglas und der Vase kann dieselbe räumliche Anordnung von Gegenständen auf dem Tisch flexibel mit unterschiedlichen Arm- oder Handbewegungen verknüpft werden. Die sensorische Information über unsere Umwelt ist unverändert. Interne Zielsetzungen (z.B. „Durst löschen“) entscheiden darüber, wie sie in ein Bewegungsziel übersetzt wird. Das bedeutet, sensomotorische Transformationen sind vom Handlungskontext abhängig und können nach bestimmten Regeln flexibel gestaltet werden. Um zielgerichtete Bewegungen zu planen, muss die Kontextinformation über aktuell gültige Verhaltensregeln die Übersetzung sensorischer Information in ein Bewegungsziel beeinflussen können.

Will man Signale der willkürlichen Bewegungsplanung aus neuronaler Aktivität extrahieren, muss man verstehen, wie im Gehirn die beiden Aspekte der Bewegungssteuerung, externe sensorische Einflüsse einerseits und interne Zielvorgaben andererseits, miteinander wechselwirken und zu zielgerichtetem Verhalten führen.

Neuronale Implementierung sensomotorischer Transformationen

Die Informationsverarbeitungsschritte, die für die Planung visuell geführter Arm- oder Handbewegungen relevant sind, sind auf mehrere Teilbereiche des Primatengehirns verteilt (Abbildung 3). Dabei greifen zwei komplexe Systeme zur exogenen und endogenen Verhaltenssteuerung ineinander. In den folgenden Abschnitten sollen einige Stationen sensomotorischer Transformationen zur externen Bewegungssteuerung in der

Großhirnrinde skizziert werden. Aspekte der internen Handlungskontrolle werden anschließend erläutert.

Entlang des dorsalen „Wo“-Pfades erfolgten ein großer Teil der willkürlichen Armbewegungsplanung anhand visueller Information und die damit verbundenen sensomotorischen Transformationen (Andersen 1987; Andersen und Buneo 2002; Kalaska 1996; Battaglia-Mayer et al. 2003; Mascaro et al. 2003). Dieser Pfad wird deshalb auch häufig ‚vision-for-action‘-Pfad genannt. Vom posterioren Parietalkortex und den frontal gelegenen (prä-)motorischen Kortextarealen entlang dieses Pfades sind im Primatenhirn nur Teilbereiche spezifisch in die Planung und Kontrolle von Armbewegungen involviert. Im Rhesusaffen erstreckt sich eine funktionell definierte parietale Armbewegungsregion (parietal reach region, PRR) anatomisch entlang der medialen Wand des intraparietalen Sulcus (medial intraparietal area, MIP). Sie überlappt darüber hinaus mit Teilen des angrenzenden Areals V6a in der anterioren Wand des okzipito-parietalen Sulcus und eventuell mit kaudalen Teilen des parietalen Areals 5 (PEc) (Andersen et al. 2002). Ein vergleichbares Areal gibt es auch im Menschen (Connolly et al. 2003; Gidden, Rizzuto, Andersen, unpublished). Die an PRR angrenzenden Bereiche des superioren Parietalkortex zeigen ebenfalls selektive Aktivierung im Zusammenhang mit Armbewegungen (Mountcastle et al. 1975; Kalaska 1996). Bei visuomotorischen Transformationen zur Planung von Greifbewegungen anhand der Form von Objekten ist der anteriore Teil des intraparietalen Sulcus (AIP) mit einbezogen (Sakata et al. 1995; Taira et al. 1990). Dagegen wird auf der lateralen Seite des intraparietalen Sulcus (LIP) die motorbezogene neuronale Aktivität von der Planung sakkadischer Augenbewegungen dominiert (Andersen 1987; Snyder et al. 1997).

Im Frontallappen gibt es eine entsprechende Aufgabenteilung. Der medial und posterior zum Sulcus arcuatus superior und dessen Fortsatz gelegene Teil des dorso-caudalen prämotorischen Kortex (PMdc) und die supplementären Motorareale weisen jeweils intensive wechselseitige anatomische Verbindungen mit Teilen des superioren posterioren Parietalkortex auf. Sie bilden die frontalen Enden parieto-frontaler sensomotorischer Schleifen für Armbewegungen (Wise et al. 1997; Marconi et al. 2001; Rizzolatti und Luppino 2001). Ansonsten projiziert PMdc vornehmlich zur Armbewegungsregion des primär-motorischen Kortex (M1) im Gyrus präcentralis. Von dort

gibt es stark ausgeprägte Verbindungen ins Rückenmark über den kortikospinalen Trakt und damit eine direkte Möglichkeit Armbewegungen auszulösen. Greifbewegungsregionen liegen weiter ventral im prämotorischen Kortex, augenbewegungsrelevante Information dagegen wird in den supplementären Augenfeldern des rostralen dorsalen prämotorischen Kortex und den frontalen Augenfeldern verarbeitet, die meist zum präfrontalen Kortex gezählt werden. Die parietalen und prämotorischen Areale, die an der Vorbereitung von Arm-, Greif- oder Augenbewegungen beteiligt sind, sind jeweils über parallele Rückkopplungsschleifen verknüpft (Rizzolatti et al. 2001).

Typischerweise sind viele Neurone in prämotorischen und parietalen Arealen selektiv aktiv, wenn eine Armbewegung zu einem bestimmten Zielort gemacht werden soll. Wie erkennt man, dass es sich bei der neuronalen Aktivität um einen Bewegungsplan handelt, nicht die Einleitung

oder Kontrolle einer Bewegung, oder den Sinneseindruck, der mit der Bewegung einhergeht? Welche Parameter der Bewegung sind in dieser Planungsaktivität repräsentiert und in welchem Bezugssystem liegen diese vor? Wie unterscheiden sich parietale und prämotorische Armbewegungsareale diesbezüglich?

Zunächst gilt es, einen Bewegungsplan von der Bewegungseinleitung oder -kontrolle zu differenzieren. Den Unterschied erkennt man am Auftreten einer bewegungsselektiven Aktivität, sobald ein (potenzielles) Bewegungsziel feststeht, selbst wenn die Bewegung an sich noch nicht ausgeführt werden soll. Es finden sich viele Neurone mit anhaltender Aktivierung zwischen dem Auftreten eines Hinweisreizes, der ankündigt, welche Bewegung ausgeführt werden soll, und eines zweiten, verzögerten Reizes, der zur eigentlichen Bewegung auffordert, beispielsweise in PMdc (Weinrich und Wise 1982) und PRR (Gnadt und Andersen 1988).

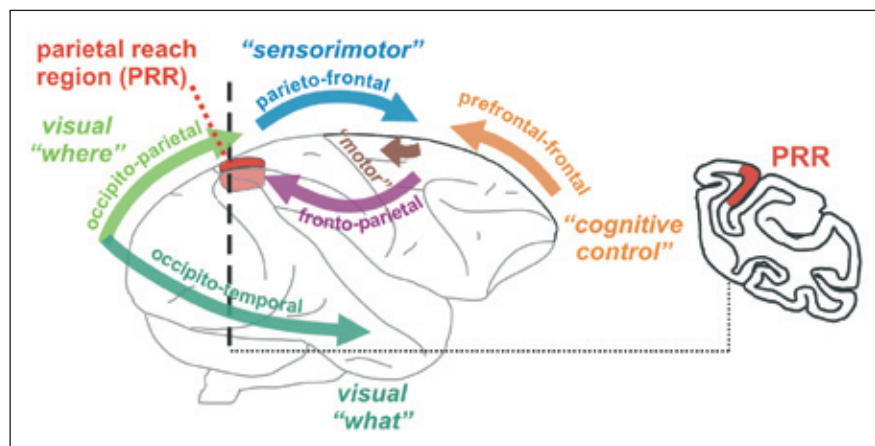


Abb. 3: Parietale Armbewegungsregion und stark vereinfachte Informationsverarbeitungspfade für zielgerichtetes Verhalten im Primatenhirn (Rhesusaffe). Die Lokalisation von Objekten, insbesondere im Zusammenhang mit Bewegungsplanung, ist Aufgabe des dorsalen, okzipito-parietalen Pfades, der vom Hinterhaupts- zum Scheitellappen führt. Der posteriore Teil der parietalen Hirnrinde wiederum ist stark mit frontalen Arealen, insbesondere dem prämotorischen Kortex verschaltet. Diese Verbindungen sind wechselseitig und bilden den Kern mehrerer paralleler sensomotorischer Schleifen, u.a. für die sensomotorische Planung und Kontrolle von Armbewegungen. Neben den Rückverbindungen in den parietalen Kortex projiziert der prämotorische Kortex hauptsächlich zum primären motorischen Kortex, von wo aus kortikale Motoneurone großteils direkt über den kortikospinalen Trakt ins Rückenmark projizieren. Ein präfrontales Netzwerk ermöglicht das Erlernen von abstrakten Regeln und sorgt für die kognitive Kontrolle des Verhaltens. Die neuronalen Mechanismen der Wechselwirkung zwischen interner kognitiver und externer sensomotorischer Verhaltensteuerung sind zu einem großen Teil noch unverstanden. Die parietale Armbewegungsregion (parietal reach region, PRR) ist ein Teil des posterioren Parietalkortex, auf der medialen Seite des intraparietalen Sulcus, und liegt funktionell und anatomisch an der Schnittstelle zwischen visuell-sensorischen und prämotorischen Arealen. Räumliche Armbewegungsziele werden dort vorzugsweise in blickrichtungszentrierten Koordinaten repräsentiert (Batista et al. 1999; Buneo et al. 2002) und spiegeln integrierte sensorische und kognitive Information wider (Gail et al. 2006b; siehe Abb. 4).



Anhaltende Aktivierung in der Zeit zwischen Hinweisreiz und Antwortaufforderung kann auf die Repräsentation eines Bewegungsplans deuten. Die Interpretation ist aber nicht eindeutig. Unweigerlich ist durch die Art der Aufgabenstellung gleichzeitig eine Gedächtnisleistung (Erinnern des Hinweisreizes) oder eine Verlagerung der räumlich selektiven Aufmerksamkeit (zum Ort des Hinweisreizes oder Zielort der Bewegung) erforderlich. Zur Abgrenzung eines Bewegungsplans von anderen kognitiven Leistungen gilt es, den relevanten Bewegungsparameter durch die Art der Aufgabenstellung von Gedächtnis- oder Aufmerksamkeitsparametern zu dissoziieren. Eine elegante Möglichkeit bieten Anti-Sakkaden oder Anti-Zeigebewegungen. Ein Hinweisreiz auf einer Seite (rechts/oben) instruiert eine Augen- oder Zeigebewegung

zur gegenüberliegenden Seite (links/unten). Auf diese Weise konnte gezeigt werden, dass neuronale Aktivität tatsächlich bereits während der Planungsphase einer Bewegung in PMdc (Crammond und Kalaska 1994) und PRR (Gail und Andersen 2006b) im Wesentlichen mit der geplanten Armbewegung, nicht dem erinnerten Hinweisreiz korreliert (Abbildung 4). Räumlich-selektive Aufmerksamkeit scheidet auch aus anderen Gründen als Haupterklärung für die räumliche Selektivität der Aktivierung in den besagten Arealen aus. Die neuronale Selektivität der meisten Neurone ist spezifisch für den Effektor der Bewegung, tritt also z.B. auf bei kontra- nicht aber ipsilateralen Armbewegungen in PMdc (Hoshi und Tanji 2000) und bei Arm- und nicht bei Augenbewegungen in PRR (Snyder et al. 1997). Räumliche Aufmerksamkeit

sollte vom Effektor unabhängig sein. Es handelt sich also selbst im posterioren Parietalkortex, der traditionell als multimodaler, sensorischer Assoziationskortex gilt, tatsächlich häufig um die Repräsentation effektorspezifischer Bewegungspläne, nicht um rein sensorische oder räumliche Gedächtnisrepräsentationen oder fokale Aufmerksamkeitseffekte.

Entsprechend der starken wechselseitigen Verschaltung weisen einzelne Neurone in korrespondierenden parietalen und prämotorischen Arealen auf den ersten Blick zum Teil sehr hohe funktionelle Ähnlichkeit auf. Einer der Unterschiede zwischen parietalen und prämotorischen sensorischen Arealen besteht darin, wie verschiedene sensorische und motorische Parameter in den Bewegungsplan integriert sind, also im räumlichen Bezugssystem, in dem ein Bewegungsziel repräsentiert ist. Armbewegungsziele sind in PRR in einem visuell-räumlichen Bezugssystem, genauer in blickrichtungszentrierten Koordinaten kodiert. Die Feuerrate einzelner Neurone zeigt die Zielposition der Hand relativ zum aktuellen okularen Fixationspunkt an, nicht relativ zur aktuellen Handposition. Die Ausgangsposition der Hand vor Beginn der Bewegung hat nur modulatorischen Einfluss auf die neuronale Antwort (Batista et al. 1999; Buneo et al. 2002). In PMdc lässt sich die Handausgangsposition nicht mehr als rein modulatorischer Einflussfaktor auf die neuronale Aktivität von anderen Parametern separieren. Die relative Lage von Fixationspunkt, Ziel- und Ausgangsposition der Hand bestimmen gemeinsam und untrennbar die neuronale Selektivität (Pesaran et al. 2006).

Dabei handelt es sich aber sowohl in PRR als auch PMdc um die Repräsentation eines Bewegungsziels in extrinsischen Koordinaten. Eine Repräsentation intrinsischer Parameter, wie Gelenkstellungen (kinematisch) oder Kräften (dynamisch) bleibt, zumindest während der Planungsphase einer Bewegung, dem primären Motorkortex vorbehalten, wie man in Experimenten zeigen kann, bei denen die visuelle Rückmeldung über die Bewegung der eigenen Hand systematisch verfälscht ist (Shen und Alexander 1997a; 1997b). Selbst im primären Motorkortex aber sind intrinsische mit extrinsischen Repräsentationen eines Bewegungsziels vermengt und die Rolle verschiedener Bezugssysteme wird kontrovers diskutiert. Eine feststehende, statische Zuordnung bestimmter Bewegungsparameter oder Bezugssysteme zu einzelnen Arealen oder Neuronen innerhalb einer wechselwirkenden neuro-

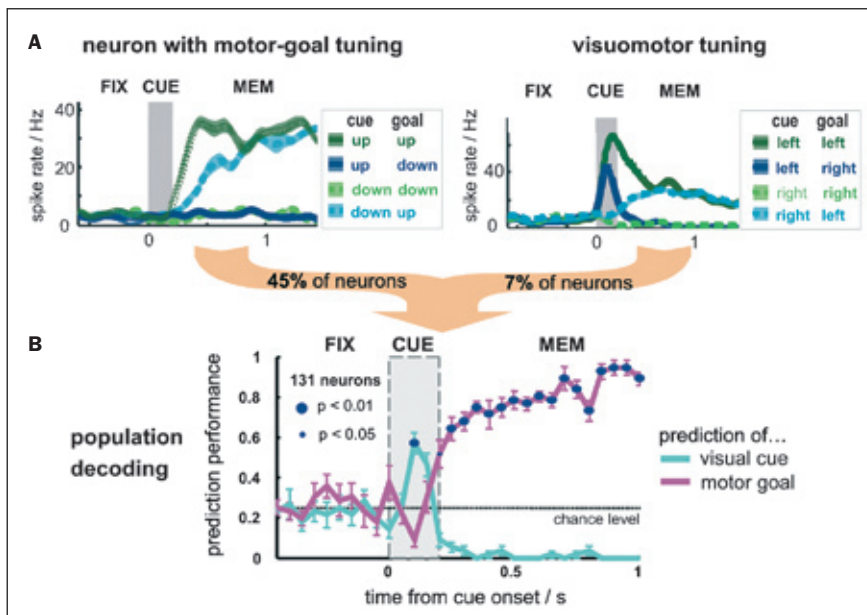


Abb. 4: Dynamische Kodierung von visuell-sensorischen Reizen und Armbewegungsplänen in PRR. Die Verknüpfung eines Hinweisreizes (z.B. „oben“), mit zwei unterschiedlichen Bewegungszielen (oben/unten = pro-/anti-Bewegung) erlaubt, neuronale Aktivität in sensomotorischen Arealen daraufhin zu untersuchen, ob sie die Position des Hinweisreizes oder des Bewegungszielles repräsentiert. **A)** Zwei Beispielsneurone aus PRR des Rhesusaffen mit unterschiedlicher räumlich-zeitlicher Antwortcharakteristik. Links: rein „motorisches“ Neuron, das keine Antwort auf den Hinweisreiz (CUE) gibt, aber während einer instruierten Gedächtnisperiode (MEM) anhaltend das Bewegungsziel (goal) repräsentiert, bis irgendwann später die Bewegung ausgeführt werden darf. Rechts: „visuomotorisches“ Neuron, dessen Antwort erst von der Position des Hinweisreizes, dann der Position des Bewegungsziels abhängt. **B)** Neurone in PRR kodieren als Gesamtheit während der Darbietung eines visuellen Hinweisreizes zunächst dessen Position. Diese Ortsinformation wird mit abstrakter Regelinformation (pro/anti) kombiniert, um daraus ein Bewegungsziel zu errechnen. Unmittelbar im Anschluss an die sensorische Repräsentation dominiert diese bewegungsrelevante Ortsinformation über das Bewegungsziel die Populationsaktivität. Das bedeutet, dass in PRR sensorische und kognitive Faktoren der Bewegungsplanung in integrierter Form vorliegen und sensomotorische Transformationen zur Planung von visuell instruierten Armbewegungen kontextabhängig verlaufen (Gail et al. 2006b).

nalen Netzwerkstruktur ist aufgrund der Dynamik sensomotorischer Prozesse im Einzelfall eventuell gar nicht sinnvoll (Gail et al. 2006b).

Ein weiterer Unterschied zwischen parietalen und prämotorischen Armbewegungsregionen liegt wahrscheinlich im Einfluss nicht-sensorischer Faktoren auf die Bewegungsplanung, wie sie im folgenden Abschnitt diskutiert werden.

Kontextabhängigkeit sensomotorischer Transformationen

Wie integrieren wir interne Handlungsziele, bestimmt z.B. durch den Handlungskontext und gerade gültige, abstrakte Regeln, in sensomotorische Transformationen, um zielgerichtete Bewegungen planen und ausführen zu können? Mit anderen Worten, wie bewerkstelligen wir kontextabhängige sensomotorische Transformationen?

Zur Handlungssteuerung über interne Zielvorgaben wird das parietal-prämotorische, sensomotorische Motorkontrollsystem durch ein frontales (sub-)kortikales Netzwerk ergänzt, zu dem der präfrontale Kortex, die supplementär-motorischen Areale, der prämotorische Kortex und die Basalganglien zählen. Der Wechselwirkung zwischen präfrontalen (und prämotorischen) Arealen und den Basalganglien wird dabei häufig eine entscheidende Rolle bei der Kontextkategorisierung und dem Erlernen neuer konditionaler sensomotorischer Assoziationen zugeschrieben (Houk und Wise 1995; Wise et al. 1996; Toni und Passingham 1999; Brasted und Wise 2004; Pasupathy und Miller 2005). Innerkortikale frontale Verbindungen dienen vermutlich der kontextabhängigen Verhaltenssteuerung, indem die im präfrontalen Kortex gespeicherten Regeln die Übersetzung von sensorischer Information in Handlungen in anderen Arealen gezielt beeinflussen (Miller und Cohen 2001). Einzelne Neurone im präfrontalen und auch im prämotorischen Kortex weisen unterschiedliche Aktivierung auf, wenn ein Affe sich ein visuelles Objekt merken muss, um entweder bei Wiedererscheinen desselben oder Auftauchen eines neuen Objektes eine bestimmte, vorgegebene Verhaltensantwort zu zeigen (Wallis et al. 2001). Diese Abhängigkeit der neuronalen Aktivität von abstrakten Regeln verrät aber noch nicht, wie die Übersetzung der sensorischen Information in adäquates Motorverhalten darüber mechanistisch gesteuert werden kann.

Aufgrund der anatomischen Verbindungsstruktur scheint der prämotorische Kortex prädestiniert als Schnittstelle zwi-

schen den frontoparietalen sensomotorischen Schleifen (Marconi et al. 2001; Wise et al. 1997) und den präfrontalen Bereichen kognitiver Kontrollfunktionen (Petrides und Pandya 1999). Sowohl parietale wie präfrontale Projektionen haben den prämotorischen Kortex zum Ziel, wenngleich unterschiedliche Teilbereiche. Parietale Projektionen enden mehr in kaudalen prämotorischen Regionen mit direktem Zugang zum kortikospinalen Trakt, präfrontale mehr in rostralen (Rizzolatti et al. 2001). Ein Beispiel für die Wirksamkeit kognitiver Kontrollfunktionen ist, dass der prämotorische Kortex nach einer erfolgten Auswahl aus verschiedenen Handlungsoptionen nur das tatsächlich zur Ausführung ausgewählte Armbewegungsziel weiter repräsentiert (Cisek und Kalaska 2002; 2005), während ein Teil des Parietalkortex die Repräsentation aller im aktuellen Kontext potenziell gültigen Bewegungsziele aufrecht erhält (Kalaska und Crammond 1995).

Dennoch beschränkt sich der Einfluss abstrakter Regeln nicht auf die frontalen (senso-)motorischen Areale, wie den prämotorischen Kortex. Auch im posterioren Parietalkortex verlaufen visuomotorische Transformationen für Augenbewegungen (Zhang und Barash 2000) und Armbewegungen (Gail et al. 2006b) unterschiedlich, je nachdem, welche Transformationsregel (Pro- oder Anti-Bewegung) für die Übersetzung eines räumlichen Hinweisreizes in ein Bewegungsziel gerade gültig ist. So repräsentieren räumlich selektive Neurone in PRR zunächst immer die Position des Hinweisreizes, der ein Bewegungsziel instruiert. Innerhalb von kurzer Zeit (~100ms) ändert sich in Abhängigkeit der Transformationsregel die Repräsentation und PRR zeigt das Bewegungsziel unabhängig vom Hinweisreiz an, selbst wenn die Bewegung selbst erst deutlich später erfolgen soll. Das bedeutet, der Einfluss abstrakter, erlernter Regeln auf die Sensorik umfasst den prämotorischen und parietalen Kortex.

Da der posteriore Parietalkortex als Teil des dorsalen Pfades im Allgemeinen als funktionelles Element der exogenen (sensomotorischen) Handlungssteuerung begriffen wird, ist die Kontextabhängigkeit seiner Aktivität zunächst überraschend. Es könnte sein, dass der Einfluss abstrakter Regeln auf die sensomotorischen Transformationen im Parietalkortex nur unter bestimmten Bedingungen ausgeübt wird. Beispielsweise wenn die erlernte Assoziation zwischen einer Konstellation von Hinweisreizen und der dazugehörigen Verhaltensantwort durch wiederholtes

Einüben schon so gut etabliert ist, dass die Reaktion auf einen Reiz quasi automatisiert stattfindet und sich der neuronale Informationsfluss dahingehend entwickelt hat, dass das Bewegungsziel mit einer reinen Vorwärtserschaltung von sensorischen über parietale hin zu (prä-)motorischen Arealen berechnet werden kann (Grol et al. 2006). Die Abhängigkeit der Latenz des Verhaltens und der neuronalen Antwortlatenzen von der Transformationsregel im Anti-Zeige-Experiment (Anti-Bewegungen erfolgen später), die selbst nach intensivem Training nicht verschwindet, spricht gegen die Hypothese einer vollständigen Automatisierung (Gail et al. 2006b). Alternativ könnte der Parietalkortex immer dann bei kontextabhängigen Transformationen mit einbezogen werden, wenn sich die Regeln auf verschiedene räumliche Assoziationen beziehen, im Gegensatz zu abstrakt-symbolischen Assoziationen, die vielleicht nur den prämotorischen Kortex mit einbeziehen (Quintana und Fuster 1999; Wise und Murray 2000; Toni et al. 2001). Die mutmaßliche Rolle des Parietalkortex in der Steuerung räumlich-selektiver Aufmerksamkeit (Colby und Goldberg 1999) und bei Raumgedächtnisaufgaben (Fuster 2001) unterstreicht dessen hierfür notwendige räumliche Kompetenz.

Die Kontextabhängigkeit räumlich-visueller sensomotorischer Transformationen im Parietalkortex wirft die Frage auf, wie die aktuell gültige Transformationsregel für Armbewegungen dort ihre Wirkung entfaltet. Da es keine ausgeprägten direkten anatomischen Verbindungen vom präfrontalen Kortex zum superioren Parietalkortex gibt, müsste man eine indirekte Vermittlung abstrakter Regeln über prämotorische Areale annehmen, falls die Regeln tatsächlich ausschließlich präfrontal gespeichert werden. Simulationen mit künstlichen neuronalen Netzwerken untermauern die Vorstellung, dass Transformationsregeln, oder allgemein Kontextinformation und interne Handlungsziele, über Rückprojektionen aus höheren Arealen auf die sensomotorischen Zwischenstufen wirken und nicht über eine direkte Vorwärtserschaltung verwirklicht werden (Brozovic et al. 2006). Die Integration des Kontexts kann dabei über dieselben multiplikativ-modulatorischen (gain-field) Mechanismen erfolgen, wie sie für die Integration multimodaler sensorischer Information angenommen wird (Andersen et al. 1985). Eine empirische Bestätigung der neuronalen Mechanismen, über die interne Handlungsziele tatsächlich sensomotorische Transformationen im Parietalkortex beeinflussen, steht aber noch aus.



Kortikale Steuerungssignale für Neuroprothesen

Aus dem Voranstehenden sollte trotz der verkürzten Darstellung deutlich geworden sein, dass in der Hirnrinde von Primaten bewegungsrelevante Information in vielfältiger Weise kodiert wird. Wie lässt sich diese Information zur Steuerung von Prothesen nutzbar machen? Welche Art der Information ist in welcher Form zugänglich?

Im gleichen Maße wie bei der Analyse von Hirnfunktionen gilt es auch bei der Neuroprothetik, den richtigen Kompromiss zu finden zwischen der Invasivität und der räumlich-zeitlichen Selektivität der elektrophysiologischen Messmethode. Erfolgreich getestet wurden kinematische Neuroprothesen (i.w.S.) basierend auf kortikaler Aktivität erfasst über elektroenzephalographische (EEG) (Farwell 1988b; Wolpaw und McFarland 1994; 2004; Birbaumer et al. 1999; Pfurtscheller et al. 2000) und elektrokortikographische (ECoG) (Leuthardt et al. 2004) Signale im Menschen, sowie intrakortikale Einzelsignale im Menschen (Kennedy et al. 2000; Hochberg et al. 2006) und im nicht-humanen Primaten (Wessberg et al. 2000; Taylor et al. 2002; Musallam et al. 2004; Santhanam et al. 2006).

Mit EEG-Signalen wurden Bewegungen eines Computercursors in bis zu zwei Dimensionen (Wolpaw und McFarland 2004), computergestützte Buchstabiergeräte bei gesunden Probanden (Farwell 1988a) und bei ALS-Patienten (Birbaumer et al. 1999), sowie eine Handorthese in einem tetraplegischen Patienten (Pfurtscheller et al. 2000) erfolgreich über eine Mensch-Maschine-Schnittstelle kontrolliert. Während EEG-basierte Methoden risikofrei und komplikationsarm sind, ist die räumliche Auflösung des Ursprungssignals deutlich geringer als bei invasiven Methoden. Durch die Superposition von neuronalen Signalen, deren Quellen über sehr große Neuronenverbände verteilt sind, ist die Detailliertheit der dekodierbaren Information im EEG zwangsläufig begrenzt. Geringe räumliche Auflösung stellt eine ernst zu nehmende Limitation für die Selektivität des extrahierten Signals dar, da – wie oben diskutiert – bewegungsrelevante Parameter unterschiedlicher Bezugssysteme in benachbarten Kortextarealen oder selbst innerhalb derselben Hirnregion verwoben repräsentiert sein können, und Bewegungspläne mit kognitiven Faktoren wie Raumgedächtnis und fokaler Aufmerksamkeit in den relevanten Hirnbereichen parallel

repräsentiert sind. Intrakortikale Mikroelektroden-Messungen dagegen liefern die uneingeschränkte Selektivität einzelner Neuronen und damit – bei Ableitung sehr vieler Zellen – prinzipiell eine beliebige Komplexität des Signals. Beschränkungen in der dekodierbaren Information ergeben sich in der Praxis bis jetzt hauptsächlich aus der begrenzten Zahl der gleichzeitig messbaren Neuronen ($\leq 10^2$) und der Schwierigkeit, deren Signale über längere Zeit stabil zu erfassen. Die kontinuierliche Bewegung eines virtuellen Effektors (Cursors) in bis zu drei Dimensionen (Taylor et al. 2002), die Auswahl aus mehreren (≤ 16) diskreten, erinnerten Bewegungszielen (Musallam et al. 2004; Santhanam et al. 2006) und die Steuerung eines Roboterarms zur Selbstfütterung (Andrew Schwarz, unpublished) wurden in Experimenten mit Rhesusaffen verwirklicht. In ersten klinischen Studien konnte ein tetraplegischer Patient über intrakortikale Elektroden einen Computercursor in zwei Dimensionen auf dem Computerbildschirm erfolgreich kontrollieren (Hochberg et al. 2006).

Zwischen den Extremen der hochauflösenden Einzelzellmessung und dem nicht-invasiven Skalp-EEG bewegen sich Ansätze, die sich neuronale Feldpotenziale entweder über intrakortikale Mikroelektroden (Pesaran et al. 2002; Mehring et al. 2003; Scherberger et al. 2005) oder epikortikale Elektroden (Leuthardt et al. 2004; 2006; Mehring et al. 2004) zunutze machen wollen. Diese Signale könnten einen lohnenden Kompromiss darstellen, da langzeitstabile Ableitungen leichter möglich sind als bei Einzelzellmessungen und die Selektivität des Signals trotzdem noch hoch ist (Pesaran et al. 2002; Mehring et al. 2003; Scherberger et al. 2005; Gail und Andersen 2006a).

Es sollte klar sein, dass invasive, zentralnervös gesteuerte Prothesen aufgrund der mit dem chirurgischen Eingriff und den Dauerimplantaten verbundenen Risiken zunächst nur für manche Patienten mit schwersten Lähmungen vertretbar sind. Welche nicht-invasiven Alternativen zu zentralnervösen Neuroprothesen, neben den erwähnten EEG-basierten Ansätzen, wären denkbar? Wo liegen die Vorteile von kognitiven Neuroprothesen gegenüber anderen Methoden?

Patienten mit Tetraplegie verfügen häufig noch über die Fähigkeit, sprachlich zu kommunizieren. Ansätze, in denen die Prothese, oder andere Hilfsmittel wie Computer, über Spracherkennungssysteme gesteuert werden, böten sich an. Der Patient kann in diesem Fall allerdings nicht

gleichzeitig sprachlich sozial interagieren und seine Prothese bedienen. Ähnlich verhält es sich mit der Verwendung von Augenbewegungen als Steuersignale für kinematische Prothesen. Augenbewegungen werden für die visuelle Erfassung unsere Umwelt gebraucht, sollten also parallel und möglichst unabhängig von der Prothesensteuerung eingesetzt werden können. Deshalb sind kinematische Prothesen wünschenswert, die Bewegungsabsichten des Patienten ohne die Zweckentfremdung von Sprachbefehlen oder Augenbewegungen erfassen können. Neuroprothesen, deren Kontrolle gänzlich von der (Fähigkeit zur) tatsächlichen Generierung willkürlicher Bewegung unabhängig ist, bieten auch die einzige Möglichkeit für Patienten mit Tetraplegie, wenn diese von Stummheit und eingeschränkter Augenbeweglichkeit begleitet wird. Beim besonders schweren Krankheitsbild des Locked-in-Syndrom, z.B. als Folge von Hinter- oder Mittelhirnläsionen, kann dies der Fall sein.

Unabhängig von der Schwere der körperlichen Beeinträchtigung sind grundsätzlich Prothesen erstrebenswert, deren Steuerung nur minimale aktive kognitive Kontrolle erfordert, die also ohne besondere Konzentration und gezielte Aufmerksamkeit bedient werden können. Ebenso sollte das Erlernen des Umgangs mit der Prothese nach Möglichkeit nur geringer Übung bedürfen, d.h. sollte nicht erhebliche kortikale Umstrukturierungen voraussetzen. Diese Voraussetzung sind am besten gegeben, wenn natürliche Bewegungsabsichten erfasst und umgesetzt werden, wie beim 'gedankenlosen' Griff zum Milchglas, der einem Gesunden so mühelos von der Hand geht. Die Nutzung von Strukturen und Signalen, die im intakten sensomotorischen System solche Bewegungsabsichten repräsentieren, wie es beispielsweise für Untereinheiten des parietalen oder (prä-)motorischen Kortex der Fall ist, ermöglicht diese Funktionalität (Musallam et al. 2004; Santhanam et al. 2006). Dabei gilt es, Bewegungsabsichten, gefiltert von sensorischen und anderen kognitiven Faktoren, gezielt mittels hochselektiver neuronaler Signale zu extrahieren, um eine Interferenz der Prothesensteuerung mit anderen, parallel stattfindenden Hirnleistungen zu vermeiden. Diese Selektivität wurde selbst in den bisherigen invasiven Studien zu zentralnervös gesteuerten Prothesen nur bedingt überzeugend demonstriert, sollte sich aber durch eine entsprechende Charakterisierung (Gail et al. 2006b) und Vorauswahl der einzelnen Signalquellen erreichen lassen.

Schlussfolgerungen

Bis zur praxistauglichen kognitiven Neuroprothese gilt es nicht nur praktische Hindernisse zu überwinden, sondern auch konzeptionelle Fragen zu beantworten. Fragen, die elementare Funktionsweisen unseres Gehirns betreffen. Welche Art und in welcher Komplexität Bewegungsinformation mit unterschiedlichen Ansätzen und Messmethoden durch zunehmende Verfeinerung der Methodik zukünftig extrahiert werden kann, ist noch offen. Als optimal könnte sich am Ende eine Kombination verschiedener Ansätze herausstellen. Unabhängig von der Wahl der Messmethode jedoch wird ein gutes Verständnis der dem Signal zugrunde liegenden funktionellen Mechanismen der Handlungsplanung und -kontrolle einen ausschlaggebenden Fortschritt liefern. Das Verständnis der neuronalen Prozesse von der Aufnahme sensorischer Informationen, ihrer Verknüpfung mit verschiedenen Handlungsoptionen, der Planung von Bewegungen, bis hin zur Steuerung motorischer Verhaltensäußerungen ist seit langem Ziel der Grundlagenforschung. Die Anwendbarkeit des gewonnenen Wissens in der Neuroprothetik stellt einen zu erwartenden unmittelbaren klinischen Nutzen dieses Wissens dar. Umgekehrt stellt die Neuroprothetik ein viel versprechendes Instrument für die Untersuchung sensomotorischer Lernprozesse dar. Das Beispiel der Neuroprothetik unterstreicht die Untrennbarkeit von grundlagen- und anwendungsorientierter Forschung in den systemischen Neurowissenschaften.

Literatur

- Andersen, R. A. und Buneo, C. A. (2002): Intentional maps in posterior parietal cortex. *Annual Review of Neuroscience* 25: 189-220.
- Gail, A. und Andersen, R. A. (2006a): Local Field Potentials Represent Context-specific Movement Goals in the Posterior Parietal Cortex of Monkeys. *Society for Neuroscience Abstracts* 307.2.
- Gail, A. und Andersen, R. A. (2006b): Neural Dynamics in Monkey Parietal Reach Region Reflect Context-Specific Sensorimotor Transformations. *Journal of Neuroscience* 26: 9376-9384.
- Hochberg, L. R., Serruya, M. D., Friehs, G. M., Mukand, J. A., Saleh, M., Caplan, A. H., Branner, A., Chen, D., Penn, R. D. und Donoghue, J. P. (2006): Neuronal ensemble control of prosthetic devices by a human with tetraplegia. *Nature* 442: 164-171.
- Musallam, S., Corneil, B. D., Greger, B., Scherberger, H. und Andersen, R. A. (2004): Cognitive Control Signals for Neural Prosthetics. *Science* 305: 258-262.

Eine vollständige Literaturliste kann beim Autor angefordert werden.

Danksagung

Der Autor dankt dem National Institute of Health (USA) und dem Bundesministerium für Bildung und Forschung für die Unterstützung seiner Arbeit, Dr. Axel Lindner für hilfreiche Anmerkungen zum Manuskript und Dr. Andreas Bruns für das Bereitstellen einer Grafikskeizze.

Kurzbiographie

Dr. Alexander Gail: Studium der Physik an der Universität Augsburg und der Philipps-Universität Marburg, Nebenfach Psychologie. Stipendiat der Studienstiftung des deutschen Volkes. Doktorarbeit zum Thema „Neuronale Grundlagen perzeptueller Bindungsprozesse in der visuellen Objektkodierung“ im Rahmen der DFG-Forschergruppe „Dynamik kognitiver Repräsentationen“, Betreuung durch Prof. Eckhorn, Angewandte Physik und Neurophysik, Philipps-Universität Marburg (1997-2002). Postdoctoral fellow am California Institute of Technology im Labor von Prof. Andersen, Forschungstätigkeit auf dem Gebiet der sensomotorischen Transformationen und Neuroprothetik (2003-2006). Seit 2006 Leiter der unabhängigen Nachwuchsgruppe Sensomotorik des Bernstein Center for Computational Neuroscience, Göttingen, angegliedert an die Abteilung Kognitive Neurowissenschaften von Prof. Treue am Deutschen Primatenzentrum.

Korrespondenzadresse

Dr. Alexander Gail

Nachwuchsgruppe Sensomotorik des Bernstein Center for Computational Neuroscience
Abteilung Kognitive Neurowissenschaften
Deutsches Primatenzentrum
Kellnerweg 4, 37077 Göttingen
Tel: +49 (0) 551 3851 358
e-mail: agail@gwdg.de
www.dpz.eu/smg

Stipendien für die Teilnahme an der 7. Göttinger Tagung der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft

Folgende Teilnehmer wurden von der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft für ein Stipendium in Höhe von 300 Euro ausgewählt:

Baden, Tom (Cambridge, UK)
Blaesse, Peter (Helsinki, Finland)
Depboylu, Candan (Marburg, Germany)
Diester, Ilka (Tübingen, Germany)
Dockery, Colleen (Tübingen, Germany)
Faivre, Olivier (Cambridge, UK)
Greiner, Birgit (Halifax, Canada)

Harmening, Wolf (Aachen, Germany)
Hellinger, Jens (Bochum, Germany)
Hennig, Matthias Helge (Edinburgh, UK)
Hohoff, Christa (Münster, Germany)
Huck Jojanneke H.J. (Oxford, UK)
Huetheroth, Wolf (Marburg, Germany)
Klyuch, Boris (Düsseldorf, Germany)

Krueppel, Roland (Bonn, Germany)
Ku, Shih-pi (Tübingen, Germany)
Macke, Jakob H. (Tübingen, Germany)
Meuth, Sven (Würzburg, Germany)
Mikhaylova, Marina (Magdeburg, Germany)
Roussarie, Jean-Pierre (Paris, France)
Sajikumar, Sreedharan (Magdeburg, Germany)
Schaub, Christina (Bonn, Germany)
Schindler, Jens (Kaiserslautern, Germany)
Schmid, Michael (Tübingen, Germany)
Szulc, Michal Jozef (Poznan, Poland)
Weislogel, Jan-Marek (Heidelberg, Germany)
Wittlinger, Matthias (Ulm, Germany)
Wurm, Antje (Leipzig, Germany)
Wuttke, Thomas, Volkmar (Ulm, Germany)
Wylie, Christi Jane (Cleveland, USA)
Yamagata, Nobuhiro (Berlin, Germany)
Wir gratulieren!