

Das Kleinhirn

Aufbau und Funktion

Seminararbeit im Proseminar „Sensomotorik aus neurowissenschaftlicher Perspektive“

Im Institut für Psychologie der Philosophisch-humanwissenschaftlichen Fakultät

der Universität Bern

vorgelegt von

Cédric Berther (19-111-178)

Abteilung für Kognitive Psychologie, Wahrnehmung und Methodenlehre

Fabrikstrasse 8, 3012 Bern

Korrespondenz: cedric.berther@students.unibe.ch

Seminarleiter: Dr. Matthias Ertl

Datum: Mittwoch, 23. Juni 21

Abstract

In dieser Arbeit sollte überprüft werden, ob das Kleinhirn wirklich nur als Nebendarsteller bei der Sensorik und Motorik dient. Dazu wurde die Hypothese aufgebaut, dass das Kleinhirn bei Berührungen und Bewegungen des Körpers ein wichtiges Areal für die Informationsverarbeitung ist. Um diese Aussage zu überprüfen, wurden zum einen die Studie von Proville et al. (2014) untersucht, welche nach der Beteiligung des Kleinhirns an sensomotorischen Schaltkreisen zur Kontrolle freiwilliger Bewegungen forschten. Dazu haben sie sich spezifisch auf die Schnurrhaare von Mäusen fokussiert, welche aufzeigen konnten, dass die motorischen und sensorischen Areale im Kleinhirn miteinander in Verbindung stehen. Zusätzlich wurde sich auch mit der Studie von Kilteni, K. und Ehrsson, H. H. (2019) befasst. In dieser Studie wurde mit Hilfe von einem fMRI untersucht, inwiefern das Kleinhirn bei Vorhersagen und Abschwächungen von selbst erzeugten Berührungen eine Rolle spielt. Diese Frage konnte in der Studie positiv beantwortet werden. Durch das Bearbeiten dieser beiden Experimente wurde klar, dass das Kleinhirn ein wichtiges Bindeglied für die Integration der sensorischen und motorischen Outputs ist. Wie beide Studien aufzeigten, werden auch zu der Verarbeitung von Informationen zukünftige Vorhersagen erstellt, welche uns dazu dienen sollten, uns im Alltag besser zurecht zu finden.

Weitere Untersuchungen über das Kleinhirn würden mit Sicherheit bei vielen Unklarheiten über den Prozess und die Funktionen des Gehirns weiterhelfen. Es lässt sich darüber spekulieren, auf welche Weise weitere Untersuchungen beim sensorischen und motorischen Teilbereich des Kleinhirns auch bei Forschungen von Krankheiten, wie zum Beispiel der Schizophrenie, von Nutzen sein könnten.

Inhaltsverzeichnis

Abstract	2
Einleitung	4
Anatomie des Kleinhirns	5
Vestibulocerebellum.....	7
Spinocerebellum.....	7
Pontocerebellum.....	8
Kontrolle freiwilliger Bewegungen.....	8
Einführung.....	8
Resultate	9
Diskussion	13
Konnektivität von Kleinhirn und somatosensorischen Bereichen bei Berührungen.....	14
Einführung.....	14
Methoden.....	15
Resultate	17
Diskussion	21
Diskussion	22
Literaturverzeichnis.....	25

Einleitung

Das Kleinhirn, auch Zerebellum genannt, lässt durch seinen Namen auf eine sekundäre Aufgabe im täglichen Leben hindeuten. Dieser Anschein trägt jedoch gewaltig. Das Zerebellum ist ein wichtiger Bestandteil der Bewegungsabläufe. Obwohl das Kleinhirn eines der ältesten Bestandteile des Gehirns ist, gibt es auch hier noch viele umstrittene Meinungen zu den weiteren Funktionen. Läsionsstudien deuten darauf hin, dass auch Sprache, Prozesse des Arbeitsgedächtnisses und Aufmerksamkeit mit dem Kleinhirn in Verbindung stehen (Frings et al., 2006; Thach., 1996). Auch psychiatrische Erkrankungen zeigen einen Zusammenhang zwischen Symptomen und der strukturellen Anatomie des Zerebellums (Konarski et al., 2005; Schiffer et al., 2007). Leider lassen sich einige dieser Studien nicht richtig replizieren, was weiterhin zu Unstimmigkeiten in diesem Forschungsgebiet führt.

Mit dieser Proseminararbeit möchte ich mich deswegen genauer mit den Funktionen des Kleinhirns befassen. Dazu gehört auch ein detaillierter Blick auf gesamten Aufbau. Zu Beginn werde ich die einzelnen Bestandteile des Kleinhirns genauer erläutern und ihre Funktionen wiedergeben. Zusätzlich möchte ich auch noch einige Studien zu diesem Fachbereich untersuchen um die damit aufgebauten Hypothesen miteinander zu vergleichen und durch das erlangte Wissen genauer zu verstehen.

Schlussendlich möchte ich durch diese Arbeit folgende Hypothese bestätigen oder verwerfen: Das Kleinhirn ist bei Berührungen und Bewegungen des Körpers ein wichtiges Areal für die Informationsverarbeitung.

Anatomie des Kleinhirns

Das Kleinhirn ist ein wichtiger Bestandteil für den reibungslosen Ablauf des Alltages. Unter anderem koordiniert es komplexe Bewegungsabläufe durch somatosensorische Rückkoppelungen und motorische Lernvorgänge (Brandes et al., 2019, S. 597). So werden physische Abläufe koordiniert, optimiert und auch korrigiert. Schon das Erlernen des Laufens im Kleinkindalter wäre ohne Zerebellum schwer umzusetzen.

Das Kleinhirn sitzt auf den Pedunculi, welche vom Pons ausgehen. Seine dorsale Oberfläche ist durch eine Reihe querlaufender flacher Gyri gekennzeichnet, welche Folia genannt werden. Tief querlaufende Furchen, die durch einen Sagittalschnitt sichtbar gemacht werden können, unterteilen das Zerebellum in 10 Lappen. Diese führen zusammen mit der Folia zu einer stark vergrößerten Oberfläche (Huggenberger et al., 2019, S. 74).

Die Mittellinie ist lediglich durch eine Art Wurst gekennzeichnet, die als Vermis bekannt ist und die Kleinhirnhemisphären trennt. Die Vermis ist für die Kontrolle der axialen Muskulatur verantwortlich. Beide Hemisphären bestehen fast ausschliesslich aus grauer Hirnsubstanz. Im mittleren Areal des Kleinhirns befinden sich die Nucleus Dendatus, Nucleus Fastigii und Nucleus Interpositus (Brandes et al., 2019, S. 598). Beiden Hemisphären sind mit anderen Gehirnstrukturen verknüpft. Das Kleinhirn bekommt und sendet Informationen über drei Paare von Trakten. Ein Teil eines Paares ist jeweils auf der linken oder rechten Seite des Kleinhirns. Diese Trakte sind das superiore Pedunculi, mittlere Pedunculi und inferiore Pedunculi. Das superiore Pedunculi sendet Informationen aus dem Kleinhirn hinaus zum Thalamus und Vestibulären Nuclei (Huggenberger et al., 2019, S. 74). Das Kleinhirn bekommt viele Informationen aus dem sensorischen System, aber auch vom visuellen System und vereinzelt aus dem auditorischen System. Viele der Informationen gehen um die Bewegung des Körpers und die Orientierung im Raum. Es bekommt auch Informationen von Interneuronen und dem Motorkortex (Brandes et al., 2019, S. 598).

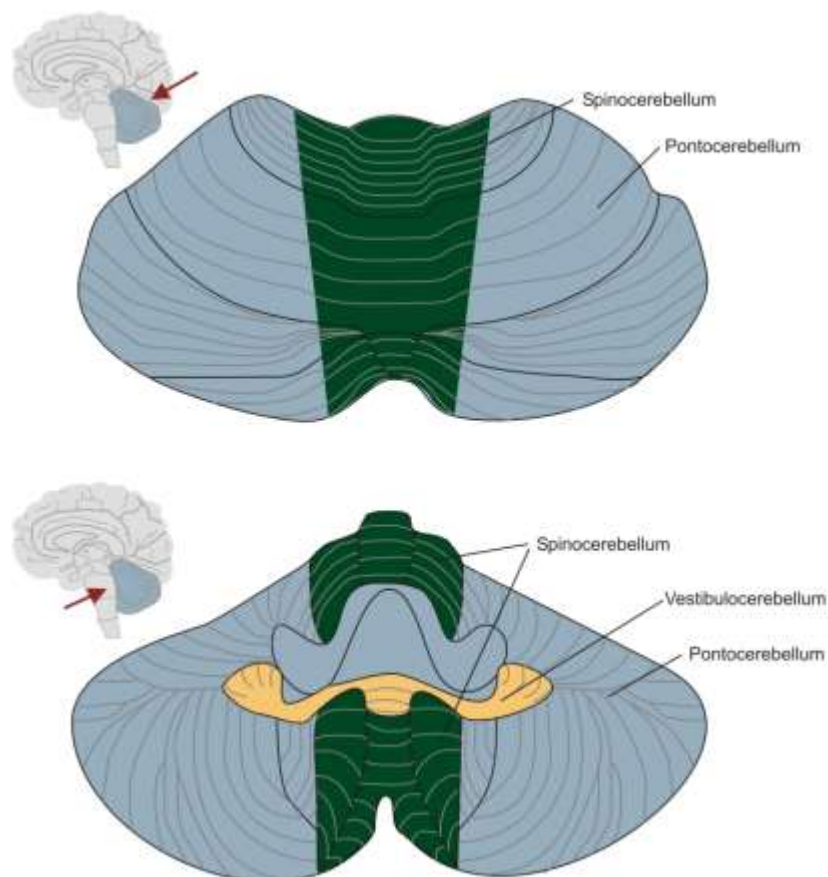
Es ist somatotopisch¹ organisiert. Unterteilt wird der Kleinhirnkortex vertikal in drei Kompartimente, welche jeweils für substantiell unterschiedliche Funktionen zuständig sind. Die Kommunikation über die Motorik des Körpers verläuft indirekt mit höheren Motoneuronen im Thalamus und den Motorkernen im Hirnstamm (Huggenberger et al., 2019, S. 82).

Das Kleinhirn wird in den Kleinhirnkortex und subkortikale² Kleinhirnerne unterteilt. Informationen erhält es durch externe Afferenzen und die Kleinhirnerne senden die Informationen via Efferenzen wieder aus dem Kleinhirn hinaus.

Abbildung 1

Gliederung des Kleinhirns. (oben: Ansicht von oben; unten: Ansicht von unten)

Quelle: Das Kleinhirn, 2011



1 Somatotopisch: Nachbarschaftsrelationale Regionen werden bewahrt

2 Subkortikal: Hirnregionen unterhalb der Großhirnrinde

Vestibulocerebellum

Das Vestibulocerebellum (Abbildung 1) ist vor allem für das Gleichgewicht und die Okulomotorik³ verantwortlich. Auch die korrekte Spannung von Rumpf- und Oberschenkelmuskeln und die Stabilisierung des Blicks während einer Bewegung fallen in seinen Aufgabenbereich. Lokalisiert ist es im Lobus Flocculonodularis. Informationen bekommt es hauptsächlich von vestibulären Afferenzen von den Nuclei Vestibulares. Darunter gehören Angaben zur Lage und Beschleunigung des eigenen Körper und der Umwelt. Dadurch kann das Gleichgewicht bei einer Bewegung beibehalten werden. Dies geschieht unter anderem durch das An- oder Entspannen der Rumpf- und Beinmuskeln. Der mediale Teil steuert die Rumpfmuskeln und die Extensoren⁴ der Extremitäten. Die lateralen Teile verarbeiten Informationen von Kopf- und Augenbewegungen (Brandes et al., 2019, S. 598-600).

Spinozerebellum

Die Aufgaben des Spinozerebellum (Abbildung 1) umfassen vor allem einen «Soll-Ist» Vergleich. So wird zum Beispiel bei einem Ballwurf durchgehend eine Kurskorrektur vorgenommen. Zusammengefasst befasst es sich mit der Stütz- und Zielmotorik und umfasst den medialen Vermis und den paramedianen Zonen. Die kortikalen⁵ Motorneuronen haben eine ideale Bewegung in Aussicht. Diese wird motorische Efferenzkopie genannt. Gleichzeitig werden auch Informationen zur tatsächlichen Stellung des Körpers gesendet. Diese Informationen werden wiederum als sensorische Afferenzkopie bezeichnet. Die beiden Informationen werden miteinander verglichen und es wird ein Korrektursignal erstellt und weitergeleitet. Um eine schnelle Antwort zu bekommen, hat das Kleinhirn direkte Afferenzen aus dem Rückenmark (Brandes et al., 2019, S. 600-601).

3 Okulomotorik: Augenbewegungen

4 Extensoren: Streckmuskeln

5 Kortikal: Gesamte Hirnrinde betreffend

Pontozerebellum

Feedbackregulationen von sehr komplizierten Bewegungsabläufen ist kaum möglich. Das Pontozerebellum (Abbildung 1) speichert deswegen solche Bewegungen ab und kann sie bei Bedarf automatisch ausführen lassen. Informationen werden fast ausschliesslich mit dem zerebralen Kortex ausgetauscht und es bekommt über die Pons Eingänge von den präfrontalen, prämotorischen und supplementär-motorischen Kortexarealen. Es hat keine sensorischen Afferenzen, da diese für sehr komplexe, schnelle Bewegungsabläufe auch ohne sensorisches Feedback funktionieren. Eine Bewegung wird zu Beginn in den Kortexarealen repräsentiert und danach aus dem Bewegungs-Gedächtnisspeicher des Pontozerebellums das genaue Vorgehen der Bewegung abgerufen. Diese Informationen werden nun über den Nucleus Dentatus und den ventrolateralen Thalamus an den primären Motorkortex geschickt (Brandes et al., 2019, S. 601-602).

Kontrolle freiwilliger Bewegungen

Einführung

Proville et al. (2014) untersuchten die Beteiligung des Kleinhirns an kortikalen sensomotorischen Schaltkreisen zur Kontrolle freiwilliger Bewegungen. Für motorische Steuerungen und Wahrnehmungen sind sensomotorische Integrationen unerlässlich. Dazu wurden Informationen, welche durch die Schnurrhaare von Mäusen ans Gehirn weitergeleitet wurden, analysiert. Eine räumliche Repräsentation der Umgebung wird bei Tieren durch den Tastsinn hergestellt. Dies geschieht am meisten, wenn der Körper zufällig oder absichtlich mit der Umgebung in Kontakt kommt. Das komplexe Netzwerk der Schnurrhaare von Mäusen verarbeitet diese Informationen. Sie identifizierten im Kleinhirn ein Areal, welches kortikale sensorische und motorische Eingaben auf zellulärer Ebene zusammenkommen lassen. Durch eine optogenetische⁶ Stimulation in diesem Areal, konnte der Thalamus und motorische

⁶ Optogenetik: Aktivierung oder Hemmung von Neuronen durch Licht

Kortex aktiviert werden, Veränderungen in den Parametern laufender Bewegungen herbeigerufen werden und qualitative und quantitative Berührungseignisse für umgebende Objekte umgeformt werden. Durch diese Studie konnte gezeigt werden, dass das Kleinhirn ein wichtiger Bestandteil des sensomotorischen Schaltkreises ist.

Resultate

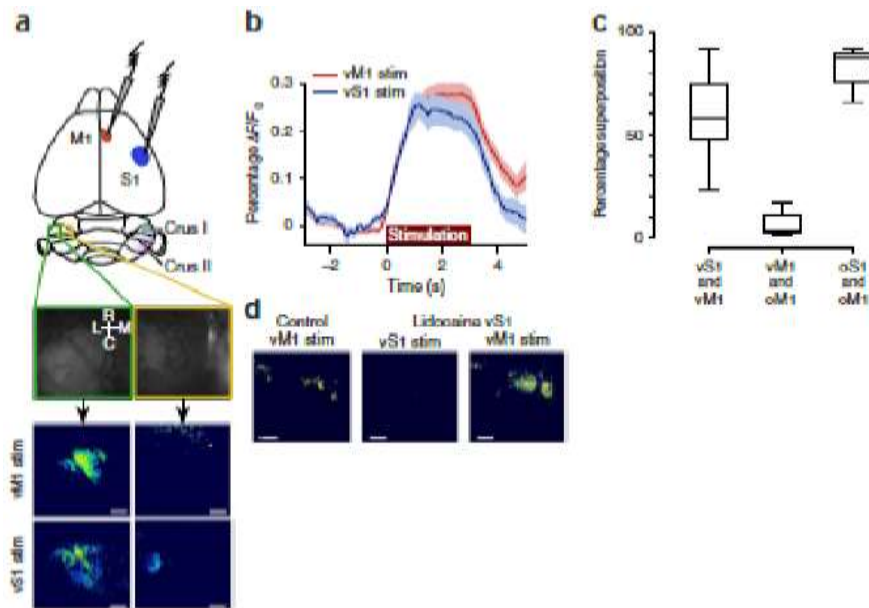
Zu Beginn wurde die somatotopische Organisation, der mit dem Schnurrhaar verbundenen primären sensorischen oder motorischen kortikalen Afferenzen zur Kleinhirnrinde, untersucht. Dies wurde erreicht, indem durch elektrische Stimulation die lokale metabolische Aktivierung bei betäubten Mäusen sichtbar wurde. Bei der Stimulation von primär sensorischen oder motorischen Afferenzen wurden erhöhte Emissionen von Licht in der Kleinhirnoberfläche beobachtet (Abbildung 2a). Bei beiden Fällen befand sich die Veränderung im lateralen Bereich der Kleinhirnhemisphären und hatten ähnliche Zeitverläufe und Amplituden (Abbildung 2b). Beim motorischen Areal wurde jedoch eine grössere Fläche aktiviert. Insgesamt gab es eine Überlappung von $60 \pm 5 \%$, welche sich zu $88 \pm 3 \%$ erhöhte, wenn eine 100- μm Toleranz verwendet wurde (Abbildung 2c). Der Abstand zwischen dem motorischen und sensorischen Areal ist gross genug, um eine irrtümliche Aktivierung des einen Kortex, bei Stimulation des anderen, auszuschliessen. Trotzdem ist bekannt, dass die beiden Areale auf dem Kleinhirn reziprok⁷ verbunden sind (Ferezou et al., 2007, S. 907-923).

⁷ Reziprok: Wechselseitig

Abbildung 2

Elektrische Stimulation des Kleinhirns. (a) Emission von Licht in Kleinhirnoberfläche. (b) Zeitverlauf und Amplitude in Hemisphären. (c) Überlappung der Areale. (d) Veränderung der Lokalisation bei Hemmung.

Quelle: Proville et al., 2014, S. 2



Nach dieser Erkenntnis wurde jeweils eines der beiden Areale pharmakologisch gehemmt. Das aktive Areal wurde zusätzlich stimuliert und das gesamte Kleinhirn mittels EEG untersucht. Eine Hemmung änderte die Lokalisation der Aktivierung im Kleinhirn nicht (Abbildung 2d). Dies legte die Vermutung nahe, dass die kortikalen motorischen und sensorischen Eingänge zum Kleinhirn somatotopisch organisiert sind und im lateralen Teil der Kleinhirnhemisphären zusammenkommen.

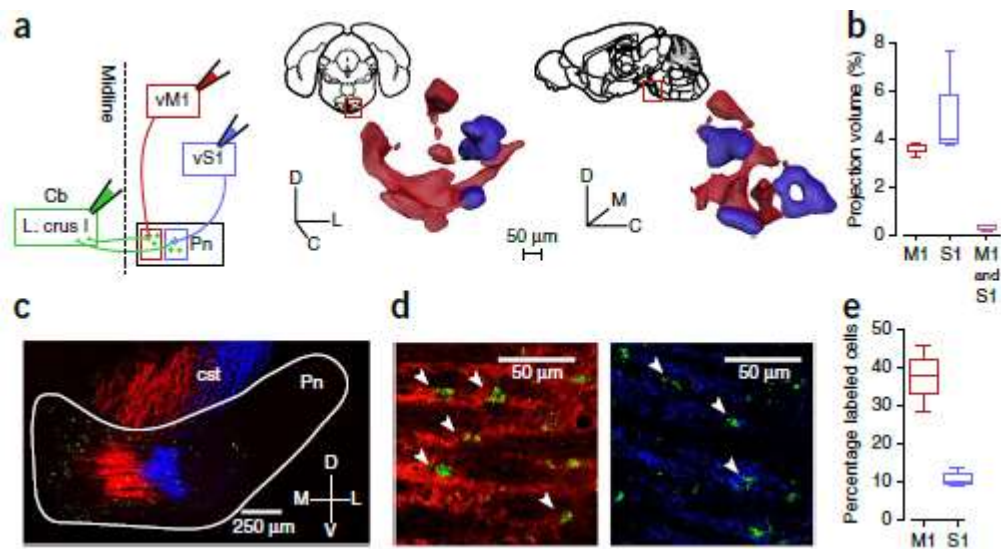
Durch den Nucleus Pontineus werden kortikale Projektionen zum Kleinhirn weitergeleitet. Die beobachtete Verbindung an Informationen könnte in diesem Zwischenziel stattfinden. Es wurden Nervenendigungen von der Grosshirnrinde zum Pons sichtbar gemacht, indem anterograden⁸ Viren in der sensorischen und motorischen Afferenz durch eine Infusion eingebracht wurden (Abbildung 3a).

⁸ Anterograd: Nach vorne gerichtet

Abbildung 3

Unterschiedliche Eingänge vom motorischen und sensorischen Areal. (a) Afferenzen bei Infusion (b) Räumliche Trennung der Afferenzen durch Viren. (c) Beispiele für anterograde (rot, blau) und retrograde (grün) Tracer-Markierung im pontinen Nukleus. (d) Höherer Vergrößerung von vM1 (links) und vS1 (rechts). Pfeilspitzen zeigen einige der retrograd markierten Zellkörper, die in den lateralen Crus I projizieren. (e) Anteil der retrograd markierten pontinen Zellkörper in vM1 oder vS1 terminalen Feldern.

Quelle: Proville et al., 2014, S. 2



Diese Viren machten ersichtlich, dass die Afferenzen im Nukleus des Ponses räumlich getrennt sind (Abbildung 3b). Um zu sehen, wieweit sich Zellen in den sensorischen und motorischen Territorien der Pons im Kleinhirn verbinden, wurden retrograde⁹ Tracer-Injektionen¹⁰ in den lateralen Teil des Crus I-Lobulum durchgeführt und markierten so Zellkörper von pontinen Neuronen, die in diesen Bereich projizieren. Eine umfangreiche Färbung war sowohl im sensorischen als auch im motorischen Bereich der Pons zu sehen, was darauf hindeutet, dass die beobachtete Konvergenz von sensorischen und motorischen Neuronen auf den Hemisphären des Kleinhirns zustande kommt (Abbildung 3c-e).

Anschliessend wurde mit Tetroden¹¹ die neuronale Aktivität in der Kleinhirnhemisphären nach Stimulation von den sensorischen und motorischen Afferenzen

⁹ Retrograd: Rückläufig

¹⁰ Radioaktiven Stoffen, die mit Positronen-Emissions-Tomographien sichtbar gemacht werden können

¹¹ Tetrode: Elektronenröhre mit vier Elektroden

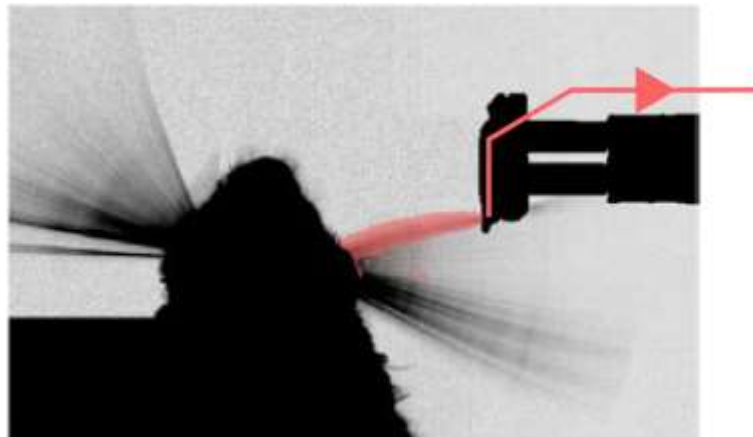
aufgezeigt. Die Untersuchung zeigte, dass die peripheren Eingänge der Hemisphären 221 Golgi- und 639 Purkinje-Zellen beinhalten.

Mäuse können präzise vibrierende Bewegungen an ihren Schnurrhaaren auslösen, welches zu Berührungen mit Objekten führt. Es wurde nun untersucht, ob die Schleife von Gross- und Kleinhirn zu dieser Funktion beiträgt. Dazu wurden zerebelläre Stimulationen durchgeführt, während die Bewegungen der Schnurrhaare aufgezeichnet wurden (Abbildung 4).

Abbildung 4

Experiment für Wirkung der Kleinhirnstimulation auf den Tastsinn. Der rote Bereich zeigt die Kontaktzone.

Quelle: Proville et al., 2014, S. 5



Es wurde eine signifikante Reduktion der Berührungswahrscheinlichkeit der Schnurrhaare mit Objekten, in Bezug auf die Ausgangslage, während der optogenetischen Stimulation des lateralen Teils der Kleinhirnhemisphären beobachtet. Diesem Effekt folgte ein signifikanter Anstieg der Berührungsrate während der Rebound-Periode¹².

Die Eigenschaften des Kontakts wurden also durch die optogenetische Stimulation des lateralen Teils des Kleinhirnlappens verändert, was auf eine Rolle des Kleinhirnlappens bei der Feinabstimmung der Bewegung der Schnurrhaare, bei der Annäherung an ein Zielobjekt, hinweist. Diese Ergebnisse zeigen, dass eine Beeinträchtigung der Aktivität in der Schleife

¹² Rebound-Periode: 100 ms nach Stimulation

von Gross- und Kleinhirn eine quantitative und qualitative Störung der Schnurrhaarkontakte mit Objekten erzeugt.

Diskussion

Es wurde herausgefunden, dass sensorische und motorische Informationen auf zellulärer Ebene im Kleinhirnkortex zusammenkommen. Für das Schnurrhaarsystem findet diese Konvergenz im lateralen Teil der Hemisphären statt, die eine geschlossene funktionelle Schleife mit dem motorischen Kortex des Schnurrhaars bilden und an der Feinsteuerung der willkürlichen Bewegungen beteiligt sind.

Die Grosshirnrinde projiziert vor allem über den Nucleus pontineus zum Kleinhirn. Die umfangreichen Projektionen weisen eine komplizierte somatotrophe Organisation auf.

Die in dieser Studie beobachtete Konvergenz steht in scharfem Kontrast zu der klaren Trennung von motorischen und sensorischen Projektionen im gesamten Gehirn (Matyas, F. et al., 2010). Die Ansicht, dass die kortikale sensomotorische Integration hauptsächlich über die reziproken Verbindungen zwischen motorischen und sensorischen Arealen durchgeführt wird (Mao et al., 2011, S. 111-123), scheint also falsch zu sein.

In dieser Studie wurde die Sichtweise erweitert, indem das Kleinhirn als einen wichtigen Ort der Integration ihres Outputs identifiziert wurde.

Es wurden Antworten mit kurzen Latenzen auf periphere Stimulationen über die gesamte mediolaterale Ausdehnung des Lappens gefunden, aber keine anatomische Überlappung zwischen den pontinen Populationen, die in die medialen und lateralen Teile des Lappens projizieren, was auf die Existenz separater Ströme hinweist, die die Eingänge an die medialen und lateralen Teile der Kleinhirnhemisphäre weiterleiten. Die sensomotorische Konvergenz im lateralen Teil des Lappens wurde in der Eingangsschicht der Kleinhirnrinde auf der Ebene einzelner Golgi-Zellen beobachtet, die eine direkte Afferenzen aus dem

pontinen Nucleus erhalten. Inwiefern die sensomotorische Konvergenz auch auf der Ebene einzelner Körnerzellen stattfindet, muss noch festgestellt werden.

Die Kombination von sensorischen und motorischen Informationen im Kleinhirn könnte also nicht nur für die Untersuchung der Bewegungskontrolle, sondern auch für ein tieferes Verständnis des sensorischen Prozesses selbst wesentlich sein.

Konnektivität von Kleinhirn und somatosensorischen Bereichen bei Berührungen

Einführung

Selbst die unauffälligsten Eigenschaften im Alltag haben eine durchdachte Strategie im Gehirn. So wäre es zum Beispiel sehr verwirrend, wenn sich selbst erzeugte Berührungen gleich anfühlen würden, wie das Anfassen von Objekten. Kilteni, K. und Ehrsson, H. H. (2019) untersuchten dieses Vorgehen genauer. Blakemore et al. (2000) fanden heraus, dass eigene Berührungen die sensomotorischen Areale im Gehirn systematisch abgeschwächt werden. Therrien und Bastian (2019) haben die Theorie aufgestellt, dass das Gehirn interne Vorwärtsmodelle im Kleinhirn verwendet, um die sensorischen Auswirkungen unseres Handelns anhand der Informationen aus dem Motorbefehl vorherzusagen. Diese Vorhersagen werden verwendet, um die selbstinduzierten eingehenden Informationen aufzuheben und sie dadurch von den Daten zu unterscheiden, welche durch externe Ursachen erzeugt werden. Zusammengefasst werden also selbsterzeugte Informationen abgeschwächt, da sie durch interne Vorwärtsmodelle vorhergesagt werden können.

Um dieses Vorgehen etwas genauer zu untersuchen, haben Kilteni, K. und Ehrsson, H. H. (2019) eine funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) mit einer Kraftanpassungsaufgabe kombiniert. Bei dieser Aufgabe mussten die Versuchspersonen die externen erzeugten Kräfte reproduzieren, indem sie einen Joystick bewegten, der die Kraftabgabe an ihren Fingern steuerte. Dadurch haben sie mit ihrem Finger indirekt gegen ihre andere Hand gedrückt. Zusätzlich wurde neben der Eigen- oder Fremdkraft auch noch der

Abstand zwischen den Händen als experimenteller Faktor eingebaut. Der Abstand der Hände könnte Auswirkungen darauf haben, wie die Aufmerksamkeit der Hände verteilt wird.

Kiltner, K. und Ehrsson, H. H. (2019) stellten die Hypothese auf, dass die Abschwächung der selbst erzeugten Berührung des linken Fingers mit der Aktivität im linken Kleinhirn zusammenhängt. Zusätzlich wurde vorausgesagt, dass der Grad der Konnektivität zwischen Kleinhirn und somatosensorischen Bereichen den Grad der geschätzten somatosensorischen Abschwächung zwischen den Versuchspersonen vorhersagen würde.

Positive Ergebnisse des Experiments würden darauf hindeuten, dass das Kleinhirn durch seine Verbindung mit somatosensorischen kortikalen Bereichen eine entscheidende Rolle bei der Abschwächung selbst erzeugter Berührungen spielt.

Methoden

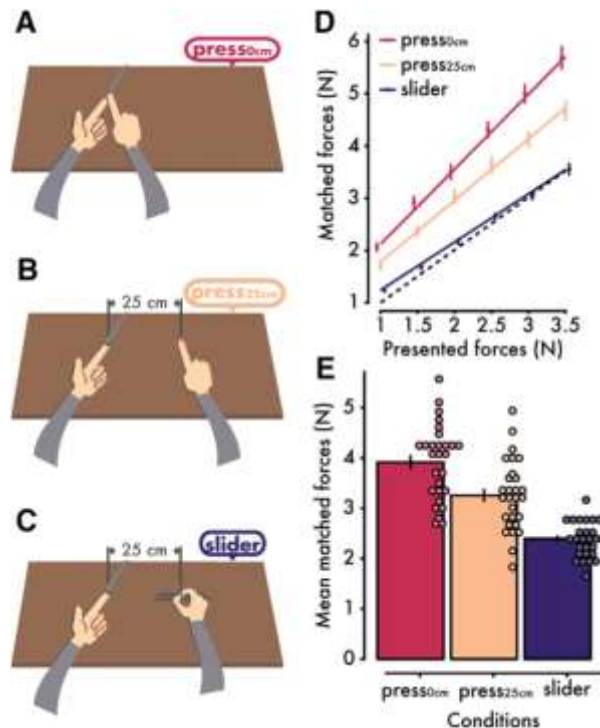
Die Teilnehmer erhielten zu Beginn eine Kraft auf ihren linken Zeigefinger durch eine Sonde, welche durch einen Gleichstrommotor gesteuert wurde. Ein Kraftsensor wurde in die Sonde eingebaut, um die Kräfte zu ermitteln. Nachdem die jeweilige Stärke präsentiert wurden, mussten die Versuchspersonen nun ihren rechten Zeigefinger verwenden, um eine ähnliche Kraft auf ihren linken Zeigefinger auszuüben.

In der ersten Bedingung drückten die Teilnehmer direkt auf den Sensor auf dem Finger (Abbildung 5A). Bei der zweiten Bedingung betätigten die Versuchspersonen einen Kraftsensor mit 25 cm Entfernung zum linken Zeigefinger, welcher die Kraft auf dem linken Finger auslöste (Abbildung 5B). Die letzte Bedingung bestand aus einem Sensor, welcher sich schieben liess und 25 cm vom linken Finger entfernt war. Dieser wurde mit der rechten Hand betätigt. Der Sensor steuerte beim Schieben die Kraftabgabe in den linken Finger (Abbildung 5C). Die Schiebebedingung wurde als Kontrollbedingung eingebaut, da von ihr bekannt ist, dass sie durch das Schieben keine somatosensorische Dämpfung verursachen sollte.

Abbildung 5

Experimentelle Bedingungen (A) Sensor auf Oberseite des linken Zeigefingers. (B) Sensor 25 cm recht vom linken Zeigefinger. (C) Schieberegler, der Kraftausgabe am linken Zeigefinger steuert. (D) Von Teilnehmer erzeugte Kräfte, in Abhängigkeit von extern erzeugten Kräften. (E) Durchschnittliche erzeugte Kraft.

Quelle: Kilteni, K. und Ehrsson, H. H. (2019)



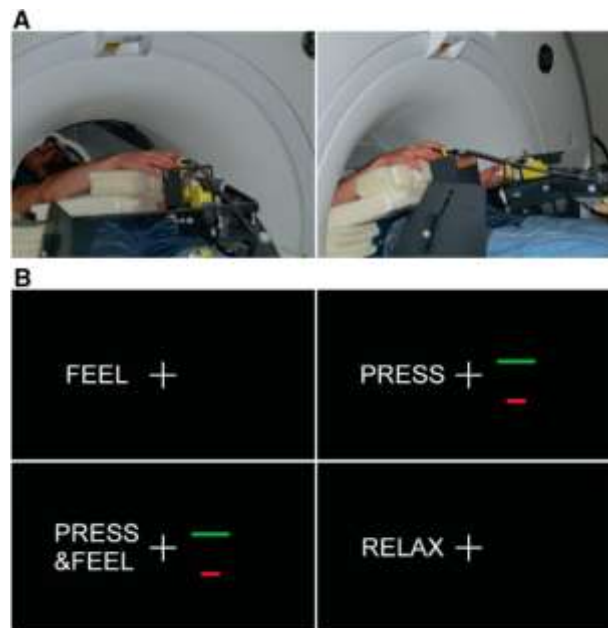
Jede der Bedingungen durchspielte 36 Trials, bei welcher 6 verschiedene Stärken (1-3.5 N) je 6-mal durchgemacht wurden. Auditorische «Go» und «Stop» zeigten den Teilnehmern an, wann sie den Sensor betätigen sollen. Die Versuchspersonen lagen im fMRI-Scanner, hatten ihre linke Hand auf einem Plastiktisch liegen (Abbildung 6A) und mussten ihren Blick auf ein Kreuz auf einem Bildschirm vor ihnen fixieren. Die Teilnehmer bekamen verschiedene Anleitungen während dem Experiment. «Feel» bedeutete, dass eine externe Kraft auf den linken Finger ausgeübt wird. Bei «Press» mussten die Versuchspersonen den Sensor betätigen. Dies musste so stark geklickt werden, dass der rote Balken gleich gross wurde wie der grüne Balken. Bei dieser Bedingung wurde auf dem linken Finger kein Druck ausgeübt. «Press & Feel» bedeutete, dass die Versuchsperson auf den Sensor drücken musste

und dies auch im linken Finger spürte. Schlussendlich gab es noch die Bedingung «Relax», bei welcher die Versuchsperson ihre Hände entspannen sollte (Abbildung 6B).

Abbildung 6

fMRI Versuchsaufbau und Instruktionen. (A) Teilnehmer ohne Abstand (0cm, links), Teilnehmer mit Abstand (25cm, rechts). (B) Meldungen, welche Teilnehmern auf Bildschirm gezeigt wurden.

Quelle: Kiltner, K. und Ehrsson, H. H. (2019)



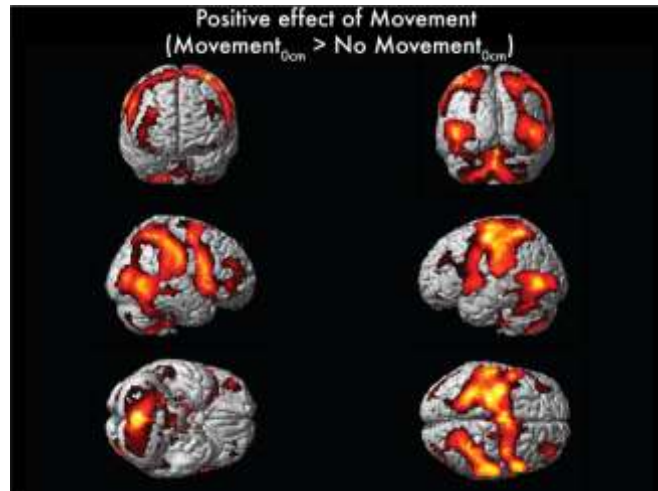
Resultate

Wie in Abbildung 5D, E zu sehen ist, erzeugten die Teilnehmer stärkere Kräfte, wenn ihre Hände nahe beieinander sind, als wenn sie räumlich getrennt waren oder wenn sie den Schieberegler zur Reproduktion der Kräfte nutzten. Es wurden die Daten des linken und rechten Zeigefingersensors analysiert, die während der fMRI-Sitzungen gesammelt wurden. Es zeigten sich bei der Bewegung des rechten Zeigefingers eine weit verbreitete Aktivität in mehreren Arealen, einschliesslich des linken primären motorischen Kortex, des dorsalen und ventralen prämotorischen Kortex, des supplementären motorischen Areals und des Putamens sowie des rechten Kleinhirns (Abbildung 7).

Abbildung 7

Aktivität im Gehirn bei keinem Abstand und Bewegung des rechten Zeigefingers.

Quelle: Kilteni, K. und Ehrsson, H. H. (2019)

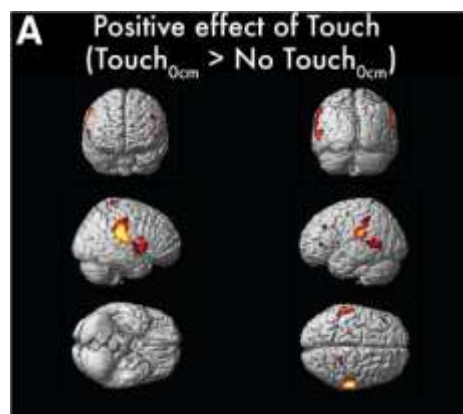


Die taktile Stimulation am linken Zeigefinger war mit Aktivierungen im rechten parietalen Operculum und den rechten und linken supramarginalen Gyri im inferioren Parietallappen verbunden (Abbildung 8). Der im inferioren Parietallappen gelegene Gyrus Supramarginalis ist Teil des sensorischen Assoziationskortex und ist an der somatosensorischen Verarbeitung höherer Ordnung beteiligt (Lamp et al., 2019).

Abbildung 8

Aktivität im Gehirn bei keinem Abstand und Stimulation an linken Zeigefinger.

Quelle: Kilteni, K. und Ehrsson, H. H. (2019)



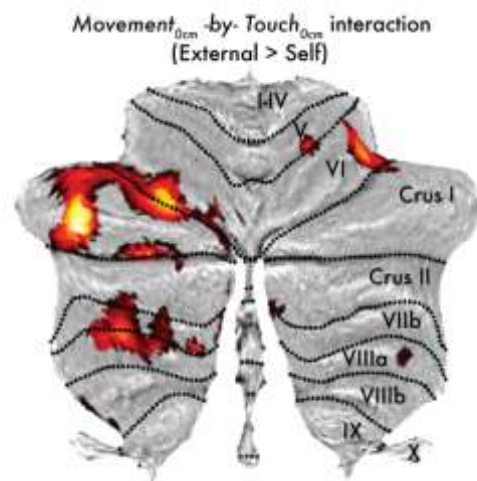
Beim Testen der Interaktion Bewegung 0 cm × Berührung 0 cm, die Effekte im Zusammenhang mit der somatosensorischen Dämpfung aufzeigt, wurden eine Aktivität im rechten Gyrus Supramarginalis, an der Verbindung zwischen dem rechten Gyrus temporalis

superior und dem Gyrus Supramarginalis, an der Verbindung zwischen dem linken parietalen Operculum und dem Gyrus Supramarginalis sowie im linken Gyrus Supramarginalis und der linken Kleinhirnhemisphäre (Lobulus VI) festgestellt (Abbildung 9). Alle Bereiche zeigten eine stärkere Aktivierung, wenn die Berührung in Abwesenheit von Bewegung erfolgte, als in Anwesenheit einer selbst erzeugten. Im rechten Kleinhirn wurden keine signifikanten Aktivitäten gefunden.

Abbildung 9

Aktivität im Kleinhirn bei Bewegung und Berührung.

Quelle: Kiltner, K. und Ehrsson, H. H. (2019)



Um zu untersuchen, welche Regionen für die Unterdrückung der Aktivität in somatosensorischen Arealen verantwortlich waren, wenn die Berührung im Kontext von selbstberührter Bewegung erfolgte, wurde nach Voxeln¹³ im gesamten Gehirn gesucht, welche ihre funktionelle Konnektivität mit dem Peak am rechten supramarginalen Gyrus während selbst erzeugter Berührung im Vergleich zu externer Berührung erhöhten. Es wurde entdeckt, dass der rechte supramarginale Gyrus seine Konnektivität mit dem linken Kleinhirn umso mehr erhöhte, je mehr die Teilnehmer ihre selbst erzeugten Kräfte in der Kraftvergleichsaufgabe abschwächten.

¹³ Voxel: Gehirn wird in viele kleine Volumenelement (Voxel) aufgeteilt

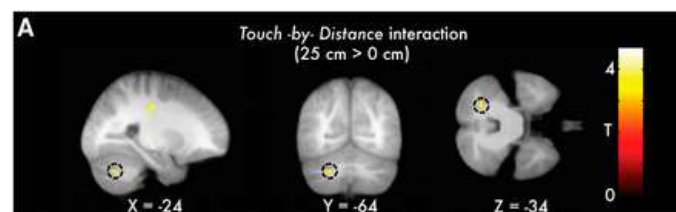
Wenn der Seed im linken Kleinhirn platziert wurde, zeigte die Analyse eine erhöhte kleinhirnspezifische Konnektivität sowohl mit den linken und rechten supramarginalen Gyri/parietalen Opercula, als auch mit dem rechten primären somatosensorischen Kortex, wenn die Berührung selbst erzeugt wurde, im Vergleich zu extern erzeugten Berührungen. Des Weiteren wurde ein Anstieg der Konnektivität zu anderen Regionen innerhalb des Kleinhirns entdeckt: Die bilateralen Peaks in den Läppchen VII/VIII erhöhten ihre Konnektivität mit dem Seed im Läppchen VI, je mehr die Teilnehmer ihre selbst erzeugten Kräfte in der Kraftvergleichsaufgabe abschwächten.

Wie erwartet war der Haupteffekt der taktilen Stimulation mit einer signifikanten Aktivierung des rechten parietalen Operculums und des rechten primären somatosensorischen Cortex verbunden (Abbildung 10). Der Haupteffekt der Entfernung zeigte Aktivität in motorbezogenen Arealen, einschliesslich des rechten und linken präzentralen Gyrus (M1) und des Kleinhirns, was wahrscheinlich den Unterschied in den Armhaltungen bei der Entfernungsmanipulation widerspiegelt.

Abbildung 10

Aktivität im Kleinhirn bei Distanz von 25cm.

Quelle: Kiltani, K. und Ehrsson, H. H. (2019)



Die wichtige Interaktion Berührung \times Abstand, die eine schwächere Aktivität darstellt, wenn die selbst erzeugte Berührung bei überlappenden Händen (0 cm Abstand) empfangen wird, als wenn die Hände 25 cm voneinander entfernt sind, zeigte signifikante Effekte im linken Kleinhirn (Lobuli VIIa Crus I/VI). Das linke Kleinhirn zeigte eine Unterdrückung der Aktivierung in Abwesenheit der Entfernung als in Anwesenheit der

Entfernung. In der rechten Kleinhirnhemisphäre wurden keine Aktivierungen auf dem unkorrigierten Niveau festgestellt.

Als nächstes wurde die Konnektivitätsänderungen zwischen dem linken Kleinhirnpeak (Seed, Lobulus VI/VIIa) und somatosensorischen Arealen untersucht. Es wurde ein Aktivierungspeak im rechten postzentralen Gyrus gefunden, der seine Konnektivität mit dem Kleinhirn erhöhte, wenn die Berührung in Abwesenheit der Entfernung präsentiert wurde als in Anwesenheit der Entfernung als Funktion der verhaltensmässig registrierten Abschwächung über die Teilnehmer.

Diskussion

Unter Verwendung von fMRI zusammen mit der klassischen Kraft-Matching-Aufgabe wurden die neuronalen Prozesse, die der prädiktiven Abschwächung von selbst erzeugter Berührung zugrunde liegen, untersucht. Es wurde herausgefunden, dass Berührung mit einer Unterdrückung der Aktivierung im bilateralen sekundären somatosensorischen Kortex verbunden ist, wenn sie im Kontext einer selbst erzeugten Bewegung präsentiert wird, verglichen mit Berührungen gleicher Intensität, die in Abwesenheit von Bewegung präsentiert werden. Darüber hinaus wurde während dem Experiment eine Unterdrückung der Aktivierung im Kleinhirn während der Berührung ersichtlich, wenn sie im Kontext einer selbst erzeugten Bewegung präsentiert wurde, im Vergleich zur Abwesenheit der Bewegung und im Vergleich zu einer gut angepassten Kontrollbedingung, die das Vorhandensein einer Distanz zwischen den Händen beinhaltete. Der Ort dieser Kleinhirnaktivität war auf die Hemisphäre lateralisiert, die ipsilateral zu der passiven Gliedmasse war, die die Berührung erhielt. Die Ergebnisse zeigten die fundamentale Rolle des Kleinhirns bei der Vorhersage und Aufhebung von selbst erzeugtem somatosensorischem Input.

Das Kleinhirn sagt angesichts der Kopie des an die rechte Hand gesendeten motorischen Befehls den Kontakt des rechten Zeigefingers mit dem linken Zeigefinger

voraus, einschliesslich des erwarteten taktilen Feedbacks, und sendet ein Annullierungssignal an somatosensorische Areale, um dessen Wahrnehmung abzuschwächen. Die in dieser Studie beobachtete funktionelle Konnektivität könnte auf eine geschlossene zerebelläre Schleife zwischen dem Kleinhirn und dem sensorischen Kortex hinweisen, in der das Kleinhirn ein Aufhebungssignal an somatosensorische Areale sendet und die somatosensorischen Areale taktilen Feedback zurücksenden, um die internen Vorwärtsmodelle korrekt zu aktualisieren.

Die Kleinhirnareale im posterioren Kleinhirn könnten in Zusammenarbeit mit den Arealen, die den ersten und zweiten sensomotorischen Repräsentationen entsprechen, an der prädiktiven Abschwächung von selbst generiertem Input beteiligt sein. Nach dieser Auffassung könnten diese posterioren Areale als intrazerebelläre Einheiten fungieren, die den von den sensomotorischen anterioren und/oder posterioren Armrepräsentationen übermittelten Input verarbeiten. Wenn bedenkt wird, dass die funktionellen Konnektivitätsmuster umso stärker waren, je mehr die Teilnehmer ihre selbsterzeugten Kräfte abschwächten, wurde daraus gemutmasst, dass der posteriore VI/Crus als intrazerebellärer Knotenpunkt fungiert, der die Vorhersage der selbsterzeugten Informationen unter Verwendung sensorischer und motorischer Informationen über die beiden Hände berechnet, die von den traditionellen sensomotorischen Repräsentationen im Kleinhirn, die mit dem sensomotorischen Kortex verbunden sind, übermittelt werden.

Diskussion

Beide Studien zeigten sehr interessante Informationen bezüglich der Sensomotorik in Verbindung mit dem Zerebellum auf. Wie es den Anschein macht, ist das Kleinhirn ein wichtiges Bindeglied, um die Integration der sensorischen und motorischen Outputs zu identifiziert. Proville et al. (2014) fanden dazu heraus, dass sensorische und motorische Informationen auf zellulärer Ebene im Kleinhirnkortex zusammenkommen. Dies passiert nicht, wie zuvor angenommen, auf einer klaren Trennung von motorischen und sensorischen

Projektionen. Auch die Grosshirnrinde hat eine Verknüpfung mit dem Kleinhirn.

Hauptsächlich über den Nucleus Pontineus. Die Projektionen weisen hierbei eine topographische Organisation auf.

Kilteni, K. und Ehrsson, H. H. (2019) zeigten in ihrem fMRI-Experiment auf, dass das Kleinhirn bei Vorhersage und Abschwächungen von selbst erzeugten Berührungen eine fundamentale Rolle hat. Das Zerebellum unterdrückte die Aktivierung der Sensorik bei einer selbst erzeugten Berührung. Aus der Studie könnte erwartet werden, dass das Kleinhirn als Knotenpunkt fungiert und so, unter Verwendung sensorischer und motorischer Informationen, die Vorhersage der selbsterzeugten Informationen kalkuliert.

Es handelt sich also beim Kleinhirn nicht nur um ein Nebenprodukt der Evolution, welches beim Trainieren von motorischen Aufgaben hilft, sondern vielmehr um ein verknüpftes Konstrukt, welches im Alltag wohl noch eine grössere Rolle spielt, als bisher angenommen. Auch, dass das Grosshirn und das Kleinhirn beide topographisch aufgebaut sind, weist auf die starke Verbindung dieser beiden Konstrukte hin.

Meine Hypothese, dass das Kleinhirn bei Berührungen und Bewegungen des Körpers ein wichtiges Areal für die Informationsverarbeitung ist, konnte also bestätigt werden. Wie durch die Studien aufgezeigt wurde, werden zusätzlich zu der Verarbeitung von Informationen zukünftige Vorhersagen erstellt, welche uns dazu dienen sollten, uns im Alltag besser zurecht zu finden.

Fletcher und Frith (2009) konnten aufzeigen, dass schizophrene Patienten selbst generierte Inputs externen Ursachen falsch zuordneten. Es lässt sich also darüber spekulieren, inwiefern weitere Untersuchungen beim sensorischen und motorischen Teilbereich des Kleinhirns auch bei der weiteren Erforschung solcher Krankheiten von Nutzen sein könnten. Diesbezüglich würde sich sicher auch anbieten, Studien an gesunden Probanden

durchzuführen, bei welchen mittels transkranieller Magnetstimulation die funktionelle Konnektivität gestört wird.

Literaturverzeichnis

- Blakemore, S. J., Wolpert, D., & Frith, C. (2000). *Why can't you tickle yourself?* Neuroreport. doi: 10.1097/00001756-200008030-00002. PMID: 10943682.
- Brandes, R., Lang, F., & Schmidt, R. F. (2019). *Physiologie des Menschen: mit Pathophysiologie* (Springer-Lehrbuch) (German Edition) (32. Aufl. 2019 Aufl.). Springer.
- Das Kleinhirn. (2011). *Gehirn und Lernen*. <https://www.gehirnlernen.de/gehirn/das-kleinhirn/>
- Ferezou, I., Haiss, F., Gentet, L. J., Aronoff, R., Weber, B., & Petersen, C. C. H. (2007). *Spatiotemporal dynamics of cortical sensorimotor integration in behaving mice*. Neuron 56, 907–923. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2007.10.007>
- Fletcher, P., & Frith, C. (2009). *Perceiving is believing: a Bayesian approach to explaining the positive symptoms of schizophrenia*. Nat Rev Neurosci 10, 48–58. <https://doi.org/10.1038/nrn253>
- Frings, M., Dimitrova, A., Schorn, C. F., Elles, H., Hein-Kropp, C., Gizewski, E. R., Diener, H. C., & Timmann, D. (2006). *Cerebellar involvement in verb generation: An fMRI study*, Neuroscience Letters, Volume 409, Issue 1, Pages 19-23, ISSN 0304-3940, <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2006.08.058>
- Huggenberger, S., Moser, N., Schröder, H., Cozzi, B., Granato, A., & Merighi, A. (2019). *Cerebellum (Kleinhirn)*. In: *Neuroanatomie des Menschen*. Springer-Lehrbuch. Springer, Berlin, Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-662-56461-5_8
- Kilteni, K., & Ehrsson, H. H. (2019). *Functional Connectivity between the Cerebellum and Somatosensory Areas Implements the Attenuation of Self-Generated Touch*. The Journal of Neuroscience, 40(4), 894–906. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.1732-19.2019>

Konarski, J. Z., McIntyre, R. S., Grupp, L. A., & Kennedy, S. H. (2005). *Is the cerebellum relevant in the circuitry of neuropsychiatric disorders?*. Journal of psychiatry & neuroscience : JPN, 30(3), 178–186.

Lamp, G., Goodin, P., Palmer, S., Low, E., Barutcu, A., & Carey, L. M. (2019). *Activation of Bilateral Secondary Somatosensory Cortex With Right Hand Touch Stimulation: A Meta-Analysis of Functional Neuroimaging Studies*. Front. Neurol. 9:1129. doi: 10.3389/fneur.2018.01129

Mao, T., Kusefoglul, D., Hooks, B. M., Huber, D., Petreanu, L., & Svoboda, K. (2011). *Long-range neuronal circuits underlying the interaction between sensory and motor cortex*. Neuron. doi: 10.1016/j.neuron.2011.07.029

Matyas, F., Sreenivasan, V., Marbach, F., Wacongne, C., Barsy, B., Mateo, C., Aronoff, R., & Petersen, C. C. H. (2010). *Motor control by sensory cortex*. Science 330, 1240–1243. <https://doi.org/10.1126/science.1195797>

Proville, R., Spolidoro, M., Guyon, N., Dugué, G. P., Selimi, F., Isope, P., Popa, D., & Léna, C. (2014). *Cerebellum involvement in cortical sensorimotor circuits for the control of voluntary movements*. Nat Neurosci 17, 1233–1239.

Schiffer, B., Peschel, T., Paul, T., Gizewski, E., Forsting, M., Leygraf, N., Schedlowski, M., & Krueger, T. H. C. (2007). *Structural brain abnormalities in the frontostriatal system and cerebellum in pedophilia*, Journal of Psychiatric Research, Volume 41, Issue 9, Pages 753-762, ISSN 0022-3956, <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2006.06.003>.

Thach, W. (1996). *On the specific role of the cerebellum in motor learning and cognition: Clues from PET activation and lesion studies in man*. Behavioral and Brain Sciences, 19(3), 411-433. doi:10.1017/S0140525X00081504

Therrien, A. S., & Bastian, A. J. (2019). *The cerebellum as a movement sensor*. Neurosci Lett 688:37–40. 10.1016/j.neulet.2018.06.05