

Aus dem Institut für Diagnostische Radiologie und Neuroradiologie  
(Direktor Univ.-Prof. Dr. med. Norbert Hosten)  
der Medizinischen Fakultät der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald

**Funktionelle Magnetresonanztomographie zur Untersuchung von  
Sprachverarbeitungsprozessen bei Aphasie**

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des akademischen

Grades

Doktor der Medizin

(Dr. med.)

der

Medizinischen Fakultät

der

Ernst-Moritz-Arndt-Universität

Greifswald

2010

vorgelegt von:

Silke Neumann

geb. am: 10.05.1974

in: Berlin

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. Heyo K. Kroemer

1. Gutachter: Prof. Dr. med. N. Hosten

2. Gutachter: Dr. med. D. Wildgruber

Ort, Raum: Kinderklinik, Raum P 01.38

Tag der Disputation: 14.03.2011

## **Inhaltsverzeichnis**

<b>1.</b>	<b>EINLEITUNG</b>	<b>1</b>
<b>2.</b>	<b>METHODIK</b>	<b>7</b>
	<b>2.1. Magnetresonanztomographie (MRT)</b>	<b>7</b>
	<b>2.2. Funktionelle Magnetresonanztomographie</b>	<b>8</b>
	2.2.1. Vor- und Nachteile der fMRT	10
	2.2.2. Spezielle Bedingungen bei der Untersuchung von Aphasikern	10
	<b>2.3. Untersuchungsgruppe</b>	<b>11</b>
	2.3.1. Ein- und Ausschlusskriterien	11
	2.3.2. Patientenauswahl	12
	2.3.3. Patientengruppe	13
	2.3.4. Kontrollgruppe	15
	<b>2.4. Paradigmen und Studiendesigns</b>	<b>15</b>
	2.4.1. Paradigma Wortgenerierung	15
	2.4.2. Paradigma Semantik	16
	<b>2.5. fMRT-Untersuchungsablauf</b>	<b>17</b>
	2.5.1. Aufklärungsgespräch und Vorbereitung	17
	2.5.2. Untersuchungshardware	17
	2.5.3. Paradigmenpräsentation	17
	2.5.4. Messsequenzen	18
	2.5.5. Bildauswertung und -nachverarbeitung	18
<b>3.</b>	<b>ERGEBNISSE</b>	<b>20</b>
	<b>3.1. Haupteffekte</b>	<b>20</b>
	<b>3.2. Patienten minus Gesunde</b>	<b>23</b>
	3.2.1. Paradigma Semantik	23
	3.2.2. Paradigma Wortgenerierung	25
	3.2.3. Korrelationsanalysen	27

<b>4.</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>29</b>
<b>4.1.</b>	<b>Ergebnisse Gesunde</b>	<b>29</b>
<b>4.2.</b>	<b>Ergebnisse Patienten</b>	<b>29</b>
4.2.1.	Paradigma Semantik	31
4.2.2.	Paradigma Wortgenerierung	33
<b>4.3.</b>	<b>Limitationen der Studie</b>	<b>35</b>
<b>5.</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>38</b>
<b>6.</b>	<b>DANKSAGUNG</b>	<b>39</b>
<b>7.</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>40</b>
<b>8.</b>	<b>ANHANG</b>	<b>44</b>

## **Abbildungsverzeichnis**

ABBILDUNG 1: SPRACHAREALE IN DER LINKEN HEMISPHERE	1
ABBILDUNG 2: LÄSIONEN	14
ABBILDUNG 3: PARADIGMA SEMANTIK	16
ABBILDUNG 4: ÜBERSICHT HAUPTEFFEKTE GESUNDE UND PATIENTEN	22
ABBILDUNG 5: PATIENTEN MINUS GESUNDE – SEMANTIK	23
ABBILDUNG 6: PATIENTEN MINUS GESUNDE – WORTGENERIERUNG	25
ABBILDUNG 7: KORRELATIONSANALYSE	27

## **Tabellenverzeichnis**

TABELLE 1: PATIENTENCHARAKTERISTIKA	15
TABELLE 2: PATIENTEN MINUS GESUNDE – SEMANTIK	24
TABELLE 3: LATERALISIERUNG PARADIGMA SEMANTIK	24
TABELLE 4: PATIENTEN MINUS GESUNDE – WORTGENERIERUNG	26
TABELLE 5: LATERALISIERUNG PARADIGMA WORTGENERIERUNG	26

## Abkürzungsverzeichnis

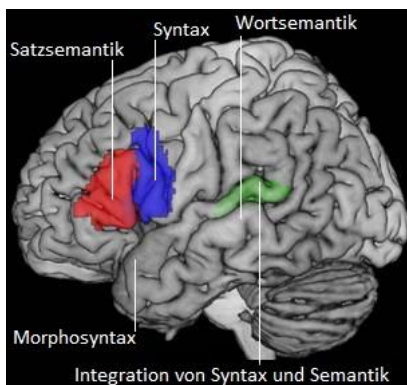
AAT	➤ Aachener Aphasie Test
AC / PC	➤ anteriore Kommissur / posteriore Kommissur
BA	➤ Brodmann Areal
BOLD	➤ blood oxygenation level dependent
dPMC	➤ dorsaler prämotorischer Kortex
EPI	➤ echo planar imaging
FDR	➤ false discovery rate
(f)MRT	➤ (funktionelle) Magnetresonanztomographie
FOV	➤ field of view
IFG	➤ Gyrus frontalis inferior
LI / LQ	➤ Lateralisierungsindex / -quotient
MTG	➤ Gyrus temporalis medialis
NRZ	➤ Neurologisches Rehabilitationszentrum
PET	➤ Positronenemissionstomographie
rCBF	➤ regionaler cerebraler Blutfluss
rCBV	➤ regionales cerebrales Blutvolumen
ROI	➤ region of interest
SMA	➤ supplementär motorisches Areal
STG	➤ Gyrus temporalis superior
TE	➤ Echozeit
TR	➤ Repetitionszeit
vPMC	➤ ventraler prämotorischer Kortex
ZNS	➤ Zentralnervensystem

Die Erforschung der biologischen Grundlagen der menschlichen Sprachfähigkeiten kann sich als eines der aufregendsten unerschlossenen Gebiete der zukünftigen Wissenschaft herausstellen.

Noam Chomsky

## 1. EINLEITUNG

Im letzten Jahrhundert waren Fragen nach der Lokalisation und der neuronalen Grundlage sprachlicher Fähigkeiten bestimmend für die Anfänge der klinischen Aphasie. Sie sind bis in die Gegenwart ein wichtiger Forschungsbereich geblieben. Vor dem Aufkommen funktioneller Bildgebungsverfahren wurde lange Zeit eine Differenzierung in nur zwei großflächige Sprachverarbeitungsareale (Broca- bzw. Wernicke-Areal) angenommen. Diese gilt mittlerweile als überholt, stellt aber immer noch die Grundlage neuroanatomischer und funktioneller Untersuchungen dar. Dem Broca-Areal wurde erstmals 1861 von dem französischen Neurologen und Anthropologen Paul Broca eine Rolle bei sprachlichen Funktionen zugeschrieben. Grundlage dieser Entdeckung war die Erforschung von Sprachproblemen nach Schädigungen in dieser Hirnregion, die in der unteren Stirnhirnwindung angesiedelt ist. Läsionen des Broca-Areals resultieren vor allem in Störungen der Sprachproduktion. Schädigungen des Wernicke-Areals, das sich im oberen Bereich des Temporallappens befindet, führen dagegen hauptsächlich zu Störungen der Sprachrezeption. Namensgeber ist der deutsche Arzt Carl Wernicke, der es 1874 bei der Erforschung von Aphasien entdeckte.



**Abbildung 1: Sprachareale in der linken Hemisphäre**

Die Abbildung zeigt die Lage des Broca-Areals (rot und blau) im Gyrus frontalis inferior sowie des Wernicke-Areals (grün) im Gyrus temporalis superior. Darüber hinaus sind weitere wesentliche Areale der Sprachverarbeitung vereinfacht dargestellt.



Im Unterschied zu den früheren post-mortem-Untersuchungen können heute auch sogenannte in-vivo-Untersuchungen am lebenden Menschen durchgeführt werden. Anhand von Blutfluss- oder Stoffwechseleränderungen im Gehirn und mittels unterschiedlicher bildgebender Verfahren geben diese Aufschluss über Hirnaktivitäten und Lokalisationen. Im vergangenen Jahrzehnt wurde die in diesem Bereich lange Zeit dominierende Positronenemissionstomographie (PET) mehr und mehr durch die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) abgelöst. Grundlegende Feststellung ist die topische Gliederung des Zentralnervensystems (ZNS). Sie ermöglicht eine Zuordnung spezifischer Funktionen zu bestimmten Gehirnarealen (Price, 2000).

Mit der Entwicklung funktioneller Bildgebungsverfahren wie PET und fMRT hat die vormals ausschließlich auf der Korrelation von kortikalen Läsionen und den daraus resultierenden Störungsbildern aufbauende Erforschung der neuronalen Korrelate von Sprachverarbeitung eine radikale Wende erfahren. Mittlerweile ist die Involvierung einer ganzen Reihe relativ breit verteilter Areale in die entsprechenden Prozesse nachgewiesen worden. Price (2000) und Binder (1997) gehen davon aus, dass neben den primären und sekundären auditorischen und visuellen Verarbeitungsarealen die im Folgenden vereinfacht dargestellten kortikalen Strukturen eine wesentliche Rolle bei der Sprachverarbeitung spielen:

Im anterioren Anteil des Gyrus temporalis superior (STG) erfolgt demnach die Verarbeitung bestimmter Wortformen, die Informationen über die Satzstruktur beinhalten (Morphosyntax). Die Integration von syntaktischer Information und Bedeutungsinhalten (Semantik) wird dem posterioren Anteil des STG zugeschrieben. Im Gyrus temporalis medialis (MTG) werden lexikalische Informationen sowie die Bezüge zwischen Wörtern und der realen Welt (Wortsemantik) verarbeitet. Die Analyse der Bedeutung größerer syntaktischer Einheiten wie Satzglieder oder ganzer Sätze (Satzsemantik) wird der Pars triangularis des Gyrus frontalis inferior zugeschrieben, während in der Pars opercularis die rein syntaktische Verarbeitung erfolgt.

Die meisten Sprachverarbeitungsareale bilden sich im zweiten Lebensjahr in der dominanten Hirnhälfte aus, die sich der Händigkeit nicht notwendigerweise entgegengesetzt befindet. Sowohl bei der Mehrzahl der Rechts- als auch der Linkshänder ist die linke Hemisphäre dominant (Stein und Stoodley, 2006).

## **Gestörte Sprachverarbeitung und -produktion**

Aphasie (griechisch *αφασία*) bedeutet ursprünglich „ohne Sprache“. Aphasien sind zentral bedingte Sprachstörungen, die nach abgeschlossenem Spracherwerb als Folge einer Hirnschädigung auftreten. Die Beeinträchtigungen erstrecken sich auf die linguistischen Bereiche Semantik, Syntax, Phonologie, Morphologie und Lexikon. Sie sind sowohl in der Sprachproduktion als auch im Sprachverständnis beobachtbar. Ist eine Aphasie mit einer Störung des Lesens (Alexie) und des Schreibens (Agraphie) verbunden, so kommt es in der Schriftsprache in der Regel zu ähnlichen Fehlern wie in der Lautsprache. Aufgrund der Beeinträchtigungen in der Sprachproduktion, im Sprachverständnis, im Lesen und Schreiben werden Aphasien als multimodale Störungen bezeichnet. Abzugrenzen ist die Aphasie von einer Sprechapraxie und Dysarthrophonie sowie von angeborenen bzw. während der Sprachentwicklung auftretenden Störungen.

Das Sprachzentrum kann als ein Netzwerk von miteinander kooperierenden Arealen angesehen werden. Eine Läsion in einem Teil dieses Netzwerkes, z.B. nach einem Schlaganfall, stellt eine Art Diskonnektionssyndrom dar. Dies muss von den gesunden Teilen kompensiert werden. Funktionelle Erholung ist dabei nicht gleichzusetzen mit cerebraler Plastizität. Erstere entspricht einer Rückkehr zu einem normalen oder annähernd normalen Leistungsniveau nach Hirnverletzung. Die Neuroplastizität bezieht sich nicht nur auf die strukturellen und funktionellen Veränderungen der neuronalen Organisation, sondern schließt auch die Fähigkeit des Nervensystems mit ein, die strukturelle Organisation auf neue Situationen anzupassen, die sich z.B. durch Interaktion mit der Umgebung ergeben (Musso et al., 1999; Léger et al., 2002).

## **Funktionelle Bildgebung bei Aphasie**

Die Studienlage zu bildgebenden Verfahren und kognitiven Paradigmen bei Aphasie ist vielfältig. Zahlreiche PET-Studien legten den Grundstein zur Visualisierung kognitiver Prozesse (z.B. Cappa et al., 1997; Ohyama et al., 1996; Karbe et al., 1995; Heiss et al., 1993).

Ein Vergleich einzelner Studien wird dabei durch die Heterogenität der untersuchten Einzelpersonen und Patientengruppen erschwert. Dieses Problem lässt sich jedoch nur schwer umgehen, denn keine Aphasie und keine Läsion ist wie die andere. Ähnliche Läsionen können unterschiedliche Symptome verursachen, während bei Patienten mit

ähnlichen Symptomen unterschiedliche Läsionen zugrunde liegen können. Des Weiteren ist in der Regel das individuelle Aktivierungsmuster vor der Hirnschädigung nicht bekannt, so dass stets ein Vergleich mit gemittelten Aktivierungsmustern bei Gesunden zu erfolgen hat. Ein Diskussionspunkt ist die Frage, ob die Verbesserung sprachlicher Fähigkeiten auf die Leistung erhaltener, von der Hirnschädigung nicht betroffener Areale in der linken Hemisphäre zurückzuführen ist oder ob sie mittels Rekrutierung homologer Areale in der rechten Hemisphäre erfolgt. Zahlreiche Studien zeigen, dass die (Re-)Aktivierung in ipsilateral, periläsional gelegenen Bereichen der linken Hemisphäre häufig mit gutem sprachlichen Outcome einhergeht (Cao et al., 1999; Heiss et al., 1999; Naeser et al., 1994; Warburton et al., 1999). Andere Autoren beschreiben einen kompensatorischen Funktionswechsel zu homologen, rechtsseitigen Gebieten (Thulborn et al., 1999; Weiller et al., 1995, Saur et al., 2006). Sicher sind bei diesen Ergebnissen unterschiedliche klinische Parameter der Patientengruppen zu berücksichtigen. Bei einer großen Läsion wird sich bei unterschiedlichen Sprachaufgaben eher eine Rekrutierung der anderen Hirnhälfte zeigen als bei einer kleinen Läsion. Zudem besteht eine starke Abhängigkeit von der Phase nach dem Schlaganfall (akut, subakut oder chronisch) und der verwendeten Aufgabe (Saur et al., 2006) Je nach linguistischer Anforderung können unterschiedliche Areale aktiviert werden (Price, 2000). In der Literatur findet sich eine Vielzahl an Sprachparadigmen zur Untersuchung von Patienten mit Hirnläsion und gesunden Probanden. Calvert et al. (2000) beschreiben aufgabenspezifische Unterschiede im Aktivierungsmuster der von ihnen untersuchten aphasischen Patientin im Vergleich zu Gesunden. Im Rahmen einer Aufgabe zur semantischen Entscheidung und einer weiteren zur Reimbeurteilung zeigt sich bei den Gesunden u.a. eine Aktivierung des Gyrus frontalis inferior. Bei der Patientin, deren linkshemisphärische Läsion auch den Gyrus frontalis inferior involviert, wird erst bei der Reimbeurteilung, welche nach Aussage der Autoren höhere kognitive Anforderungen an diese Region stellt als die semantische Entscheidung, eine Aktivierung linkshemisphärischer, periläsionaler sowie rechtshemisphärischer, homologer Bereiche erkennbar. Cao et al. (1999) zeigen bei einer Aufgabe zum Benennen von Bildern bei Gesunden zwei primäre Lokalisationen der Aktivierungen: einerseits im linken inferioren Frontallappen und andererseits im linken inferioren Parietal- sowie im superioren Temporallappen. Bei den von ihnen untersuchten sieben Aphasikern in der

chronischen Phase finden die Autoren dagegen vermehrte rechtshemisphärische Aktivierungen in den entsprechenden Homologen.

Die Vielfalt der verwendeten sprachlichen Paradigmen, die sich zudem in der Darbietung des Stimulus (auditiver oder visueller Input), in der geforderten Reaktion (intern, verbal-expressiv oder motorisch mittels Tastendruck) und der Ruhebedingung unterscheiden, schränkt die Vergleichbarkeit der einzelnen Studien, die häufig auch nur geringe Fallzahlen aufweisen, ein. Neuere Studien betonen den dynamischen Charakter des sprachlichen Rehabilitationsprozesses und beziehen Langzeitergebnisse mit ein (Saur et al., 2010; Saur et al., 2006; Menke et al., 2009; van Oers et al., 2010).

In der vorliegenden fMRT-Studie wurde jeweils ein Paradigma zur Wortgenerierung sowie eines zur semantischen Entscheidung an sprachgesunden Probanden und aphasischen Patienten angewandt. Die Paradigmen unterschieden sich dabei sowohl in ihrer Aktiv- als auch in der Ruhebedingung. Ziel war es, mit Hilfe der fMRT Aktivierungsmuster beider Gruppen miteinander zu vergleichen und spezifische Kompensationsmuster der Aphasiker zu detektieren. Für die sprachgesunden Probanden wurden dabei Hauptaktivitäten in den sprachassoziierten Arealen im linken Gyrus frontalis inferior und im linken Gyrus temporalis superior erwartet. Letztere Region sollte beim semantischen Paradigma eine größere Rolle spielen, da dem Temporallappen, insbesondere dem Gyrus temporalis superior, in zahlreichen Studien eine entscheidende Rolle beim Zugriff auf Semantik zugeschrieben wird (Price, 2000; Fiez, 1997, Mummery et al., 1998). Bei den aphasischen Patienten, die im Durchschnitt 77 Tage nach dem Schlaganfall untersucht wurden und sich damit in der subakuten Phase befanden, wurde ausgehend von den Ergebnissen von Saur et al. (2006) für dieses Stadium der Rehabilitation eine vermehrte Aktivierung in der rechten Hemisphäre erwartet. Die Annahme einer Rechtslateralisierung wurde zudem durch die vorliegenden Läsionen, die bei allen Patienten sprachrelevante Areale wie BA 44 sowie z.T. BA 45 und den Gyrus temporalis superior beeinträchtigten, verstärkt. Für das produktive Wortgenerierungsparadigma wurde bei den Patienten von einer verstärkten Aktivierung frontaler und präfrontaler Regionen ausgegangen, da die Aufgabe für die Patienten, die mehrheitlich Wortfindungsstörungen und Aufmerksamkeitsdefizite aufwiesen, im Vergleich mit den Gesunden eine höhere kognitive Anforderung und somit eine größere Belastung des Arbeitsgedächtnisses darstellte. Das perzeptive Semantikparadigma

erforderte sowohl in der Aktiv- als auch in der Ruhebedingung eine interne Entscheidung bezüglich visueller bzw. semantischer Gleichheit, so dass im Wesentlichen die semantisch relevante Komponente nach Subtraktion der Aktivierungen der Ruhebedingung von denen der Aktivbedingung verbleiben sollte. Analog zu den Gesunden wurden auch für die Patienten temporale Aktivierungsmuster erwartet. Aufgrund der bestehenden linkshemisphärischen Läsionen in diesem Areal und der oben erwähnten Annahme interhemisphärischer Dominanzverschiebungen während dieser Rehabilitationsphase, sollten homologe Aktivierungen in der rechten Hemisphäre detektiert werden können.

Der Versuchsplan der vorliegenden Studie wurde durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald geprüft und befürwortet.

## 2. METHODIK

### 2.1. Magnetresonanztomographie (MRT)

Im feldfreien Raum sind die magnetischen Momente eines Körpers bzw. einer Probe ungeordnet. Bringt man jedoch diese Probe in ein homogenes äußeres Magnetfeld, so nehmen die magnetischen Momente der Atomkerne einen geordneten Zustand an. Die Protonen richten sich parallel oder antiparallel zur Längsachse des äußeren Magnetfeldes aus und beginnen sich in einer Kreiselbewegung um die Längsachse des Magnetfeldes zu bewegen. Die Frequenz dieser Kreiselbewegung oder Präzession wird Larmorfrequenz genannt und hängt neben einem kernspezifischen Faktor von der Feldstärke des lokalen Magnetfeldes ab. Durch die Ausrichtung der Protonen entlang der Längsachse des Magnetfeldes entsteht eine longitudinale Magnetisierung. Durch Einstrahlen eines Hochfrequenzimpulses mittels einer Sendespule kann diese Längsmagnetisierung ausgelenkt werden. Hierzu muss die Frequenz des Impulses mit der Rotationsfrequenz übereinstimmen.

Wird der Hochfrequenzimpuls wieder abgestellt, kehren die Protonen wieder in ihre ursprüngliche Ausgangslage zurück und dephasieren, d.h. Wiederaufbau der Longitudinalmagnetisierung (T1-Relaxation) und Rückgang der Transversalmagnetisierung (T2-Relaxation). Der Summenvektor der Longitudinal- und Transversalmagnetisierung steht nach Einstrahlung des Hochfrequenzimpulses in 90°-Stellung zur Achse des Tomographen und kann somit in den Detektorspulen ein messbares Signal induzieren, welches mit der Relaxationszeit abnimmt. In Abhängigkeit von der Gewebezusammensetzung (Wasser, Fett, Luft, usw.), seiner Struktur und Protonendichte ergeben sich unterschiedliche T1 und T2 Eigenschaften, die somit unterschiedliche Signale induzieren. So lassen sich mit Hilfe der Magnetresonanztomographie die verschiedenen anatomischen Strukturen (z.B. Fettgewebe, Bindegewebe, Gefäße) darstellen und voneinander unterscheiden.

Da die Larmorfrequenz abhängig vom lokalen Magnetfeld ist, kann durch die Schaffung eines zusätzlichen, das Magnetfeld überlagernden Magnetfeldgradienten entlang der Längsachse des Objektes und durch Einstrahlen eines Hochfrequenzimpulses mit einer definierten Wellenlänge eine schichtselektive Anregung erfolgen (Schichtkodierung). Die

Information, von welchem Punkt in dieser Schicht das empfangene Signal stammt, erfolgt in zwei weiteren Schritten. Während das Signal (Echo) durch die Empfangsspule ausgelesen wird, wird ein Gradientenfeld entlang einer Achse innerhalb der Schicht angelegt (Frequenzkodierung). Die Frequenzanalyse des gewonnenen Signals erfolgt durch die Fouriertransformation. Die durch einen Auslesevorgang erhaltenen Daten bezeichnet man als k-Raum-Linie. Durch die Schaltung eines Gradienten entlang einer zweiten Raumachse (Phasenkodierung) erhält man auch entlang dieser Achse eine Ortsauflösung, und die k-Raum-Linie wird zu einem k-Raum aufgespannt. Dabei enthält der k-Raum in seinem Zentrum die Informationen über den Kontrast und in der Peripherie die Informationen über die Auflösung.

Der Schritt der Phasenkodierung muss entsprechend der Ortsauflösung von  $n$  Bildzeilen  $n$ -mal wiederholt werden. Auf diese Weise erhält man ein Schnittbild der angeregten Schicht, wobei der Grauwert eines jeden Pixels (Bildpunkt) der Stärke des Hochfrequenzsignals eines jeden Voxels (dreidimensionales Volumenelement) entspricht. Die Zeiten zwischen zwei Hochfrequenzimpulsen bezeichnet man als Repetitionszeit (TR), die Zeit zwischen Anregung und Signalauslese als Echozeit (TE). Bei der MRT steht eine Vielzahl verschiedener Messsequenzen mit unterschiedlicher Aussagekraft der Bilder zur Verfügung. Grundsätzlich können zweidimensionale und dreidimensionale Messungen durchgeführt werden.

Eine wesentliche Verbesserung der zeitlichen und örtlichen Auflösung erfuhr die Magnetresonanztomographie durch eine neue, zeitsparendere Methode der Signalauslesung in Form des Echo-Planar-Imaging (EPI; Stehling et al., 1991), welche durch Einführung leistungsstärkerer Gradientensysteme möglich wurde. Mit EPI-fähigen MR-Systemen lassen sich die Echos einer einzigen Hochfrequenzanregung für eine ganze Schicht auslesen. Durch dieses Verfahren ist eine zeitliche Auflösung in einem Bereich von 100 ms möglich geworden. Durch die kurze Akquisitionszeit ist dieses Messverfahren unempfindlich gegen Patientenbewegung bei gutem Kontrast.

## **2.2. Funktionelle Magnetresonanztomographie**

Als funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT, auch: fMRI = functional magnet resonance imaging) bezeichnet man die Visualisierung physiologischer Prozesse des

Gehirns mittels MRT. Sie basiert auf schnellen Bilddarstellungstechniken der MRT durch Gradientenecho- oder EPI-Sequenzen und dient insbesondere der nicht-invasiven Darstellung im Gehirn ablaufender neuronaler Prozesse (Jezzard et al., 2001; Schad, 2002).

Bei der Untersuchung von Gehirnfunktionen geht man von der Annahme aus, dass aktivierte Neuronen bzw. Neuronenverbände verstärkten Energiebedarf aufweisen, der durch Membrandepolarisation und die Synthese von Neurotransmittern entsteht. Dies führt zu einem Anstieg des lokalen cerebralen Glukoseverbrauchs. Bereits 1890 zeigte der Physiologe Charles Sherrington, dass die Aktivierung von Hirnarealen eine Erhöhung des lokalen Blutflusses bewirkt. Weiterhin beobachtete er, dass der relative Anteil an extrahiertem Sauerstoff reduziert sei. Der totale Anstieg an Sauerstoffanlieferung übersteige somit den Anstieg des O<sub>2</sub>-Bedarfs.

Der durch den verstärkten Energiebedarf kompensatorisch ausgelöste Anstieg des regionalen cerebralen Blutflusses (regional cerebral blood flow, rCBF) sowie des regionalen cerebralen Blutvolumens (regional cerebral blood volume, rCBV) mit verstärkter Zufuhr von sauerstoffreichem arteriellen Blut bedingt eine Überregulation der O<sub>2</sub>-Versorgung. Die Zufuhr ist somit überproportional größer als der O<sub>2</sub>-Verbrauch, im venösen Abflussgebiet resultiert dadurch ein Überschuss an oxygeniertem Hämoglobin mit einer effektiven Abnahme an deoxygeniertem Hämoglobin (Fox et al., 1986).

Das der fMRT zugrundeliegende Prinzip ist der sogenannte BOLD-Kontrast (BOLD = **blood oxygenation level dependent**). Das Verfahren benutzt Blut als endogenes Kontrastmittel und beruht auf den unterschiedlichen Suszeptibilitätsartefakten von diamagnetischem Hämoglobin und paramagnetischem Deoxy-Hämoglobin. Dies wurde erstmals 1990 von Ogawa et al. im Rahmen von Tierexperimenten beschrieben. Dabei konnte gezeigt werden, dass es bei einer Katze im Gradientenecho zu einer Signalabnahme kommt, wenn sie in einen hypoxischen Zustand versetzt wird (Ogawa et al., 1990).

Durch die Abnahme des paramagnetischen Deoxy-Hämoglobin in drainierenden Venolen kommt es zu einer Homogenisierung des lokalen Magnetfeldes mit einer Verlängerung der effektiven T<sub>2</sub>-Zeit. Diese Signalveränderung kann mit Gradientenecho- oder EPI-Sequenzen visualisiert werden.



Bisher sind nur vereinfachte Modelle zur Abschätzung des BOLD-Effektes vorhanden. Erste Experimente zur Erfassung der menschlichen Hirnfunktion wurden Anfang der 1990er Jahre beschrieben (Belliveau et al., 1991; Bandettini et al., 1993). Einzug in die klinische Forschung hielt die fMRT-Methode Mitte der 90er Jahre vor allem mit der Untersuchung des motorischen Kortex (Schad et al., 1993).

### **2.2.1. Vor- und Nachteile der fMRT**

Ein wesentlicher Vorteil der fMRT gegenüber anderen Verfahren wie z.B. der lange Zeit favorisierten Positronenemissionstomographie (PET) liegt darin, dass sich mit ersterer anatomische und funktionelle Bilder ohne die Anwendung von Kontrastmittel oder Radionukliden in beliebig wiederholbarer Anzahl darstellen lassen. Die Möglichkeit, einzelne Personen ohne Strahlenbelastung und nicht-invasiv mehrfach untersuchen zu können, stellt gerade für die Forschung einen entscheidenden Aspekt dar.

Aufgrund der hohen räumlichen und zeitlichen Auflösung wird bei der fMRT die Identifizierung der kortikalen und subkortikalen Gebiete möglich, die an der Verarbeitung spezifischer Aufgaben beteiligt sind. Allerdings kann trotz aller Entwicklungen die Frage nach der Lokalisation einzelner Aktivierungen nicht immer einfach beantwortet werden. Insbesondere bei kognitiven Paradigmen sind die Signalunterschiede sehr klein und müssen in den gewonnenen Bildern mit Hilfe statistischer Methoden ermittelt werden. Erfasst wird zudem immer nur die Änderung zwischen zwei Aktivierungszuständen im Gehirn. Diese Zustände müssen daher genau definiert werden (Binder, 1997; Binder et al. 1999; Friston et al., 1996). Je nach Paradigma und Untersuchungssetting ist man zudem mehr oder weniger von der aktiven Mitarbeit der untersuchten Person abhängig, hat aber nur bedingte Kontrolle über deren Mitarbeit.

### **2.2.2. Spezielle Bedingungen bei der Untersuchung von Aphasikern**

Im Rahmen eines Schlaganfalls oder einer intracerebralen Blutung zeigen sich neben einer Aphasie häufig begleitende neuropsychologische Defizite, die insbesondere die Bereiche Aufmerksamkeit, Konzentrationsfähigkeit und Belastbarkeit beeinflussen können. Die in dieser Studie durchgeführten, etwa 45-minütigen fMRT-Untersuchungen, stellen bereits für junge, gesunde Probanden nicht zuletzt aufgrund der relativ schnellen Stimulusabfolge

eine gewisse Belastung und Anstrengung dar. Sie sind somit für viele Aphasiker in noch höherem Maße dahingehend zu bewerten. Hinzu kommen bei den Patienten häufig krankheitsbedingte Antriebsminderungen, die in einzelnen Fällen bereits beim Erstkontakt mit dem Patienten erkennbar werden und die Bereitschaft und Mitarbeit beeinträchtigen können. Die Aphasie begleitende visuelle Defizite, wie z.B. eine Hemianopsie, mussten vor der Untersuchung aufgrund der optischen Darbietung der Stimuli gegebenenfalls in Rücksprache mit den zuständigen Orthoptistinnen ausgeschlossen werden.

Motorische Einschränkungen, etwa die häufig im Rahmen eines Infarktes der Arteria cerebri media zu beobachtende Hemiparese, stellen für die Messung in der Regel kein Hindernis dar. Eine motorische Reaktion war in den hier verwendeten Paradigmen nicht erforderlich. Schwerwiegende Sprachverständnisstörungen verhinderten eine Teilnahme an der Untersuchung, da sichergestellt sein musste, dass die Patienten die Aufgabenstellung verstanden haben und verlässlich durchführen können. Leichtere Defizite im Sprachverständnis auf komplexeren Ebenen konnten vernachlässigt werden, wenn die Patienten bei der Aufgabenerläuterung und -demonstration adäquate Reaktionen zeigten.

Aufgrund der kortikalen Ausdehnung der Sprachzentren mit interindividueller Variabilität ist es bei der Untersuchung der Sprachfunktion zudem von gewissem Nachteil, dass man in der Regel keine Information darüber hat, wie sich die Aktivierung und insbesondere die Sprachlateralisierung vor dem krankhaften Ereignis darstellte. Hinzu kommt die erschwerte Auswertung und Interpretation von Patientendaten in Form von Gruppenanalysen aufgrund der Heterogenität dieser Patientengruppe.

## **2.3. Untersuchungsgruppe**

### **2.3.1. Ein- und Ausschlusskriterien**

Alle Studienteilnehmer sollten deutsch als Muttersprache haben und in der Anamnese keine Sprachentwicklungsstörung oder neurologische Vorerkrankung aufweisen. Zur Erfassung der Händigkeit wurde der Edinburgh Händigkeitstest eingesetzt (Oldfield, 1971). Durch zehn Items wird für verschiedene Tätigkeiten wie Schreiben, Schneiden oder Zähneputzen erfragt, welche Hand bevorzugt wird. Die Beurteilung der jeweiligen Präferenzen erfolgt dabei zweistufig: Von „bevorzugt“ (+), bis „so stark, dass nur unter

Zwang die andere Seite benutzt würde“ (++)). Zur Auswertung schlug Oldfield folgende Formel vor:

$$LQ = \frac{\sum_{i=1}^{20} X(i, R) - \sum_{i=1}^{20} X(i, L)}{\sum_{i=1}^{20} X(i, R) + \sum_{i=1}^{20} X(i, L)} * 100$$

[X(i, R) bzw. X(i, L): Anzahl der +Zeichen für das i-te Item der rechten (R) bzw. linken (L) Seite]

Lediglich Personen mit einer eindeutigen Händigkeit rechts wurden in die Studie einbezogen (LQ > +70).

Für die Patienten galt grundsätzlich eine nach dem Aachener Aphasietest (AAT; Huber et al., 1983) als leicht bis mittelschwer eingeschätzte Aphasie als Einschlusskriterium, jedoch musste im Einzelfall jeweils überprüft werden, ob die Patienten in der Lage waren, den speziellen Anforderungen der Untersuchung gerecht zu werden.

Als Ausschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie galten die üblichen Kontraindikationen für eine MRT-Untersuchung wie das Tragen eines Herzschrittmachers oder Metallimplantate sowie eine bekannte Klaustrophobie. Bei den Patienten verhinderten zusätzlich starke Beeinträchtigungen des Sprachverständnisses, Demenz sowie mangelnde Kooperationsbereitschaft eine Teilnahme.

### **2.3.2. Patientenauswahl**

Alle Patienten, die im Rahmen dieser Arbeit untersucht wurden, waren zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt in stationärer, tagesklinischer oder ambulanter Behandlung im Neurologischen Rehabilitationszentrum (NRZ) Greifswald (seit 01.01.2009 BDH-Klinik Greifswald).

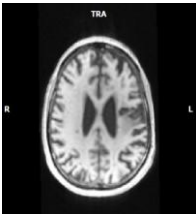
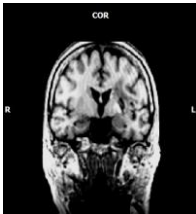
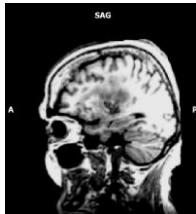
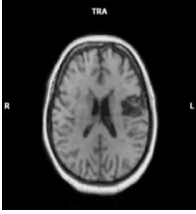
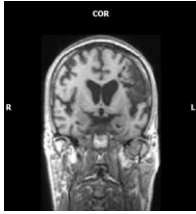
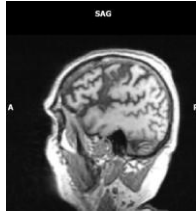
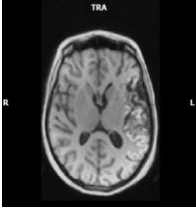
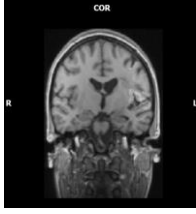
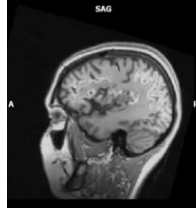
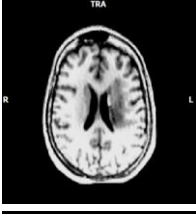
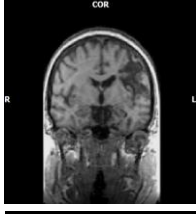
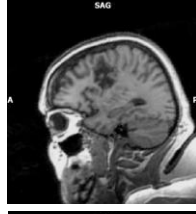

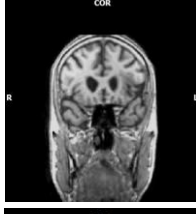
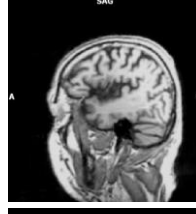
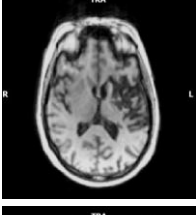
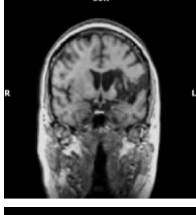
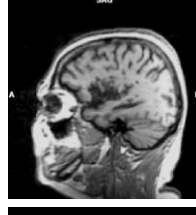

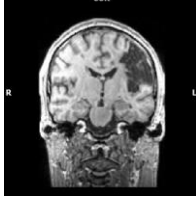
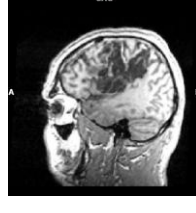
Jeder Patient wurde bei Aufnahme einem AAT unterzogen. Dabei handelt es sich um einen standardisierten Test, der sich in sechs Untertests (Spontansprache, Token Test, Nachsprechen, Schriftsprache, Benennen und Sprachverständnis) gliedert und folgendes leistet:

- Auslese Aphasie / keine Aphasie;
- Syndromklassifikation (Standardsyndrome Broca-, Wernicke-, Globale und Amnestische Aphasie);
- Identifizierung von Sonderformen und nicht-klassifizierbaren Aphasien;
- Erfassung der Störung in den einzelnen sprachlichen Modalitäten;
- Bestimmung des Schweregrades anhand eines Leistungsprofils;
- Erfassung von Leistungsveränderungen (z.B. zur Objektivierung von Therapieerfolgen).

Die Patienten wurden einige Tage vor der Messung im NRZ Greifswald besucht, um anhand von Demonstrationsversionen die beiden Sprachparadigmen anschaulich erläutern und gleichzeitig die sprachliche Leistung sowie die Compliance der Patienten grob beurteilen zu können. Dabei wurden sie aufgefordert, die jeweiligen Antworten in diesem Fall offen zu verbalisieren, um die Antwortleistung einschätzen zu können. Bei dem Wortgenerierungsparadigma sollten selbständig mindestens drei Wörter generiert werden, da ansonsten die Interpretation der Untersuchungsergebnisse erschwert sein würde.

### **2.3.3. Patientengruppe**

Im Rahmen der Studie wurden 15 aphasische Patienten (sechs Frauen und neun Männer) untersucht. Um jedoch zumindest bezüglich der aphasischen Genese eine gewisse Homogenität zu erzielen, wurden fünf Patienten mit abweichenden Diagnosen (Z.n. Astrozytomresektion und Z.n. Subarachnoidalblutung in jeweils zwei Fällen sowie Z.n. Meningoencephalitis) nicht in die weitere Auswertung eingeschlossen. Eine Patientin zeigte nach einem rechtsseitigen Infarkt im Stromgebiet der Arteria cerebri media eine aphasische Symptomatik, so dass davon ausgegangen werden konnte, dass zumindest essentielle Teile ihres Sprachzentrums rechtshemisphärisch lokalisiert sind. Zur Vereinheitlichung der Patientengruppe wurde diese Patientin ebenfalls von der weiteren Auswertung ausgeschlossen. Die Daten zweier weiterer Patienten konnten aufgrund mangelhafter Mitarbeit bei der Untersuchung nicht weiter bearbeitet werden. Somit verblieben sieben rechtshändige Patienten mit aphasischer Symptomatik nach Infarkt der Arteria cerebri media links (vier Frauen und drei Männer; Durchschnittsalter 49 Jahre und vier Monate; siehe Tabelle 1 sowie Abbildung 2).

axial	coronar	sagittal	Pat.Nr.	Läsion
			1	Subkortikale Läsion im Bereich der Capsula interna mit Inselbeteiligung, kortikal ventraler prämotorischer Kortex
			2	Ventraler prämotorischer Kortex, M1, BA 44, Insel
			3	prämotorischer Kortex, BA 44-46, anterior temporal, Insel
			4	Ventraler prämotorischer Kortex, M1, BA 44
			5	Gyrus temporalis superior, BA 44/45, anteriore Insel
			6	Gyrus temporalis superior, BA 44/45, anteriore Insel, anterior temporal
			7	Große Läsion posteriorer Frontallappen, prämotorischer und motorischer Kortex, BA 44/45, gesamte Inselregion bis BA 40 / BA 7, Parietallappen

**Abbildung 2: Läsionen**

Die Abbildung zeigt die Ausdehnung der linkshemisphärischen Läsionen bei den sieben Patienten jeweils in der axialen, coronaren und sagittalen Schicht.

Pat.	Geschl.	AAT	Zeit Ereignis	Zeit Ereignis	Alter bei MRT	SS	TT	NACH	SCHR	BEN	SV
			bis AAT [Tage]	bis MRT [Tage]							
1	w	Amnestisch	38	36	61,5	24	2	125	62	80	98
2	m	Broca	80	137	63	21	21	135	46	68	94
3	w	Amnestisch	63	57	16,5	24	12	147	53	116	113
4	w	Amnestisch	29	61	64	24	2	147	71	96	75
5	m	Broca	30	16	51,5	16	12	114	56	64	79
6	w	Transk./Broca	113	92	51	*	*	*	*	*	*
7	m	Broca	182	142	38	21	23	116	71	94	81
∅			76,4	77,3	49,4	16	12	131	60	86	90
SD			55,6	48,5	17,1	3,1	9,0	14,7	10,1	19,5	14,4

**Tabelle 1: Patientencharakteristika**

Die Tabelle zeigt die Syndromklassifikation der Patienten gemäß der AAT-Auswertung. Die weiteren Spalten geben Zeiträume zwischen dem cerebralen Insult und den Untersuchungen sowie die Punktwerte in den Untertests des AAT wieder (SS = Spontansprache; TT = Token Test; NACH = Nachsprechen; SCHR = Schriftsprache; BEN = Benennen; SV = Sprachverständnis). Bei den Patienten 2, 3, 6 und 7 wurden jeweils zu Beginn und Ende des stationären Aufenthaltes AAT-Untersuchungen durchgeführt. Zugrunde liegt hier jeweils die zweite Messung, da diese zeitlich näher an der MRT-Untersuchung lag. Bei Patientin 6 liegen keine Ergebnisse der Untertests vor (\*).

### 2.3.4. Kontrollgruppe

Als Kontrollgruppe dienten zehn gesunde, freiwillige Probanden. Die Gruppe teilte sich dabei in fünf Männer und fünf Frauen mit einem Durchschnittsalter von 27,6 Jahren auf (23 - 42 Jahre). Alle Probanden gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an einer wissenschaftlichen Studie und Weiterverwendung der Daten.

## 2.4. Paradigmen und Studiendesigns

In unserer Untersuchung durchliefen die Gesunden und Patienten in beiden Paradigmen ein Blockdesign mit jeweils 30 Blöcken à 24 Sekunden, von denen 15 Blöcke der Aktiv- und 15 der Ruhebedingung entsprachen (= 15 volumes). Innerhalb eines Blockes erfolgten bei einer Repetitionszeit (TR) von drei Sekunden acht EPI-Messungen. Die Trials wurden jeweils für vier Sekunden und damit 6 mal pro Block präsentiert.

### 2.4.1. Paradigma Wortgenerierung

Bei diesem ersten Paradigma wurden während der Aktivbedingung auf der Leinwand einzelne Buchstaben (Grapheme) des deutschen Alphabets (keine Umlaute) präsentiert.

Die Aufgabe bestand darin, sich während der Präsentation eines Buchstabens möglichst viele Wörter zu überlegen, die mit diesem Buchstaben beginnen (Anlaut). Eine bestimmte semantische Gruppe (Oberbegriff) war dabei nicht vorgegeben. Als Ruhebedingung erschien im Wechsel mit den Buchstaben ein Kreuz (Plus-Zeichen). Die Personen wurden instruiert, während des Erscheinens des Kreuzes so wenig wie möglich über Wörter nachzudenken und so weit wie möglich von der Aufgabe abzuschalten.

### 2.4.2. Paradigma Semantik

Auch dieses Paradigma ist aus zwei Bedingungen aufgebaut. Während der Aktivbedingung erscheinen auf der Leinwand jeweils zwei Wörter untereinander, die entweder semantisch gleich sind und synonym verwendet werden können oder nicht. Die Patienten und Probanden sollten die beiden Begriffe lesen und entscheiden, ob sie die gleiche Bedeutung haben. Bei der Kontrollbedingung wurden jeweils zwei Buchstabenreihen übereinander präsentiert, die auf Identität überprüft werden sollten (siehe Abbildung 3).



**Abbildung 3: Paradigma Semantik**

Das Paradigma Semantik bestand aus zwei Bedingungen. Bei der aktiven Bedingung wurden die Wortpaare auf gleiche Bedeutung überprüft. Die Ruhebedingung bestand aus dem visuellen Vergleich zweier Buchstabenreihen.

## **2.5. fMRT-Untersuchungsablauf**

### **2.5.1. Aufklärungsgespräch und Vorbereitung**

Sowohl Patienten als auch Probanden wurden in einem ärztlichen Gespräch einige Tage vor der Untersuchung eingehend über die Hintergründe und den Ablauf der Untersuchung sowie Kontraindikationen für eine Magnetresonanztomographie aufgeklärt und gaben schriftlich ihr Einverständnis zu der Untersuchung und der Weiterverwendung der Daten im Rahmen von Studienzwecken. Im Falle eines Betreuungsverhältnisses wurde die geplante Untersuchung mit dem zuständigen Betreuer abgesprochen und der Aufklärungsbogen sowie das Einverständnis zur Teilnahme von den jeweils Berechtigten unterschrieben.

### **2.5.2. Untersuchungshardware**

Die Untersuchungen wurden mit einem Magnetom Symphony Quantum (Siemens, Erlangen) mit einer Magnetfeldstärke von 1,5 Tesla am Institut für Diagnostische Radiologie und Neuroradiologie des Universitätsklinikums der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald durchgeführt.

### **2.5.3. Paradigmenpräsentation**

Der MRT-Bereich des Institutes ist in einen Kontrollraum, in dem sich die Steuertechnik des Gerätes befindet und einen weiteren Raum, in dem der Scanner steht, aufgeteilt. Zwischen beiden Räumen ist ein Sichtfenster in die Wand eingelassen, das auf der Seite des Scanners für die Studie mit Rückprojektionsleinwand beklebt wurde. Auf diese Leinwand wurden die Stimuli mittels eines im Kontrollraum befindlichen Beamers projiziert. Über einen serienmäßig an der Kopfspule angebrachten Doppelspiegel wurde der im Liegen an die Decke gerichtete Blick der Patienten und Probanden auf die Leinwand gelenkt. Die Präsentation der Paradigmen wurde über das Präsentationsprogramm Presentation® (Neurobehavioral Systems, Inc., Kanada) vollautomatisch und getriggert abgespielt. Die Triggerung diente der Synchronisierung zwischen Präsentation und Sequenz.



Bei Probanden mit Kurzsichtigkeit wurden MR-taugliche Brillen eingesetzt, die individuell auf die Bedürfnisse von -1 Dioptrien bis -7 Dioptrien angepasst werden konnten.

#### **2.5.4. Messesequenzen**

Die T1-gewichtete Gradientenechosequenz (33 Schichten; AC-PC anguliert; 3mm Schichtdicke; 192 mm FOV; 0,6 mm Zwischenschichtabstand; TR 3000 ms; TE 4,9 ms) diente zur detaillierten Darstellung der Anatomie und späteren Fusion mit den funktionellen Bildern.

Anhand der Gradientenfieldmapping-Sequenz (33 Schichten; AC-PC anguliert; 3mm Schichtdicke; 192 mm FOV; 0,6 mm Zwischenschichtabstand; TR 525,0 ms; TE 10,9 ms) konnten Magnetfeldinhomogenitäten (z.B. durch luftgefüllte Sinus ausgelöst) dargestellt werden, die dann für die statistische Nachbearbeitung ausgeschlossen wurden.

In der EPI-Sequenz erfolgte die Detektion des BOLD-Effektes (33 Schichten; AC-PC anguliert; slice-time order: ascending/interleaved; 3mm Schichtdicke; 192 mm FOV; Matrix 64\*64; TR 3000 ms; TE 50,0 ms). Es wurden 288 Messungen erzeugt, wobei ein Aktivierungsblock acht Messungen beinhaltet.

Für die Nachbearbeitung der Datensätze mit externen Verarbeitungsprogrammen wurde eine 3-D Messung (160 Schichten; sagittal eingelegt; 1 mm Schichtdicke; 256 mm FOV; TR 1900,00 ms; TE 3,93 ms) angefertigt, die eine genaue Überlagerung der funktionellen Bilder auf die hochaufgelöste T1-Anatomie ermöglichte.

#### **2.5.5. Bildauswertung und -nachverarbeitung**

Eine online Kontrolle der EPI-Datensätze erfolgte an einer syngo® Workstation (version syngo® MR 2002B, Siemens, Erlangen). Nach Angabe von Schwellenwert, Bewegungskorrektur und Filter konnte bereits während der Untersuchung eine Echtzeitauswertung erfolgen, die auf das Mosaikbild des EPI-Datensatzes projiziert wurde. Dadurch war eine zeitgleiche Kontrolle über die Mitarbeit der Patienten bzw. Probanden sowie über die Funktionsfähigkeit der Untersuchungshardware möglich. Bei einem Patienten wurde aufgrund mangelnder Aktivierung die Untersuchung abgebrochen.

Die statistische Auswertung der ermittelten Daten erfolgte im Anschluss an die Untersuchung (offline-Auswertung) mittels der Software Brainvoyager® QX 2.0 (Brain Innovation B. V., Niederlande). Hiermit wurde die Vorverarbeitung der fMRT-Daten inklusive der Bewegungskorrektur und der Bereinigung des linearen Trends durchgeführt. Da die einzelnen Schichten eines Scans zu unterschiedlichen Zeitpunkten aufgenommen werden, erfolgte im Rahmen der Slice Time Correction eine Korrektur der genauen Aufnahmezeitpunkte der einzelnen Schichten, um später eine exakte Zuordnung der einzelnen Ereignisse zu ermöglichen. Zur Korrektur bewegungsbedingter räumlicher Translationen der einzelnen Scans wurden alle EPI-Bilder koregistriert. Die Bilder wurden in den Talairachraum (Talairach and Tournoux, 1988) transformiert und räumlich geglättet (dreidimensionaler isotroper Gaußscher Kernel, FWHM= 6mm). Die statistische Analyse erfolgte unter Verwendung des in Brainvoyager implementierten General Linear Model. Die statistische Schwelle wurde dabei für alle Auswertungen bei  $p < 0.05$  unter Verwendung der false-discovery-rate-Methode zur Korrektur des Problems der multiplen Vergleiche festgelegt (FDR; Genovese et al., 2002). Die Gruppenergebnisse wurden zur Darstellung der kortikalen Oberflächenaktivierungen auf das bei Brain Voyager vorliegende hochaufgelöste Standardgehirn (CG-brain) projiziert. Zur Veranschaulichung subkortikaler Aktivierungen wurden die Mittelwerte aller normalisierten T1-Bilder pro Probandengruppe verwendet. Die weitere Analyse erfolgte einseitig anhand des T-Tests für verbundene Stichproben und der Pearson-Korrelation.

*Regions of interest* (ROI) in der linken Hemisphäre und ihre rechtshemisphärischen Homologe wurden mittels des Wake Forest University Pick Atlas (Maldjian et al., 2003) ermittelt. Für die Betrachtung der Lateralisierung erfolgte eine Beschränkung auf den posterioren Anteil des Gyrus frontalis inferior (Pars opercularis und Pars triangularis). Hier wurden die maximalen t-Werte in den Voxels dieser ROI in beiden Hemisphären ermittelt, anhand derer dann gemäß folgender Formel der Lateralisierungsindex (LI) für jede Hemisphäre bestimmt werden konnte:  $LI = (R-L) / (R+L)$ , wobei R dem maximalen t-Wert in der rechten Hemisphäre und L dem maximalen t-Wert in der linken Hemisphäre entspricht.

### **3. ERGEBNISSE**

#### **3.1. Haupteffekte**

Die Übersicht der Haupteffekte bei den sprachgesunden Probanden wies sowohl beim semantischen als auch beim Wortgenerierungsparadigma eine starke Lateralisierung in die linke Hemisphäre mit Hauptaktivitäten in den Spracharealen und dem dorsolateralen und medialen präfrontalen Kortex auf (Abbildung 5). Die insgesamt beim semantischen Paradigma im Vergleich zur Wortgenerierung vermehrte Aktivität in unterschiedlichen cerebralen Arealen war vor allem auf die linke Hemisphäre lateralisiert. Dabei fand sich ein Aktivierungsgebiet im Gyrus frontalis inferior, das sich von der Pars opercularis über die Pars triangularis bis zur Pars orbitalis erstreckte. Des Weiteren zeigten sich in der linken Hemisphäre aktivierte Regionen, die vom supplementär motorischen (BA 6) und prämotorischen Kortex zum präfrontalen Kortex (BA 9, 10) reichten. Im Temporallappen fand sich ein weiteres Gebiet mit ausgeprägter Aktivität. Dieses erstreckte sich vom Wernicke-Areal über den Sulcus temporalis superior bis zum temporalen Pol links. In der rechten Hemisphäre fiel beim Semantikparadigma im Vergleich zur Wortgenerierung bei den Probanden eine stärkere Aktivität auf. Hier zeigte sich zudem eine ausgeprägte Aktivität der Inselregion, die links nur deutlich schwächer nachweisbar war. Weitere aktivierte Bereiche fanden sich im rechten Gyrus frontalis inferior (BA 44,45) sowie im Temporallappen. Letzterer zeigte trotz deutlich schwächerer Aktivierung im Vergleich zur linken Seite hier ebenfalls Aktivitäten im Sulcus temporalis superior sowie im Gyrus temporalis superior und medialis (BA 22, 39). Weitere aktivierte Areale der rechten Hemisphäre waren im ventralen prämotorischen Kortex, okzipitoparietal und in S II erkennbar.

Beim Wortgenerierungsparadigma ließ sich bei den Probanden linkshemisphärisch ein breites Aktivierungsgebiet im Gyrus frontalis inferior erkennen, das im dorsalen Anteil in größere aktivierte Bereiche des Gyrus präcentralis und des Gyrus postcentralis übergeht. Der Temporallappen wies im Vergleich zum semantischen Paradigma deutlich geringere Aktivierung auf, zeigte aber ebenfalls Aktivitäten im superioren und dorsomedialen Anteil. Der temporale Pol blieb dagegen weitestgehend frei von Aktivitäten. Vermehrte Aktivierung im Vergleich beider Paradigma bei den Probanden fand sich für das

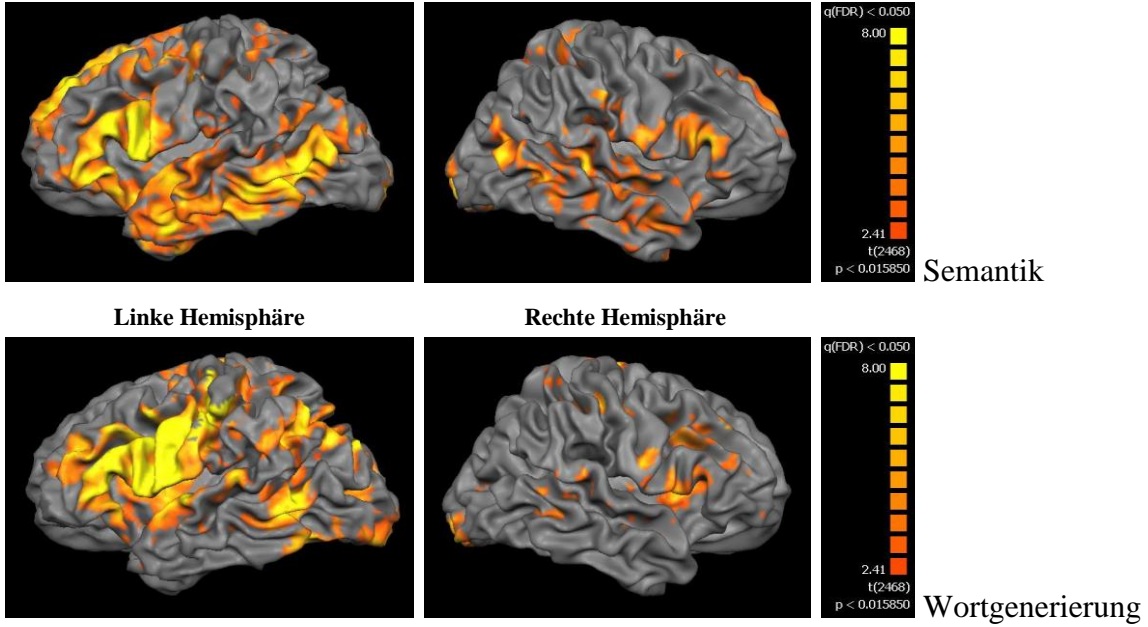
Wortgenerierungsparadigma im Gyrus angularis sowie im Okzipitallappen links. Die Insel war bei der Wortgenerierung im Gegensatz zum Semantikparadigma in der linken Hemisphäre stärker aktiviert als rechtsseitig. Die rechte Hemisphäre wies im Seitenvergleich insgesamt eine deutlich geringere Aktivität auf. Dabei zeigten sich jedoch homologe Areale der linkshemisphärischen Aktivierung wie die Pars opercularis und die Pars triangularis des Gyrus frontalis inferior rechts ebenfalls aktiviert. Weiterhin fielen Aktivitäten in der rechten Postcentralregion und okzipital auf.

Die im unteren Abschnitt von Abbildung 5 dargestellte Übersicht der Haupteffekte in der Patientengruppe zeigte im Vergleich zu den sprachgesunden Probanden insgesamt deutlich weniger Aktivierung. Ein erwartetes Defizit zeigte sich in den von den Hirnschädigungen betroffenen Arealen in Teilen des Stromgebietes der Arteria cerebri media links, insbesondere im prämotorischen Kortex und BA 44/45.

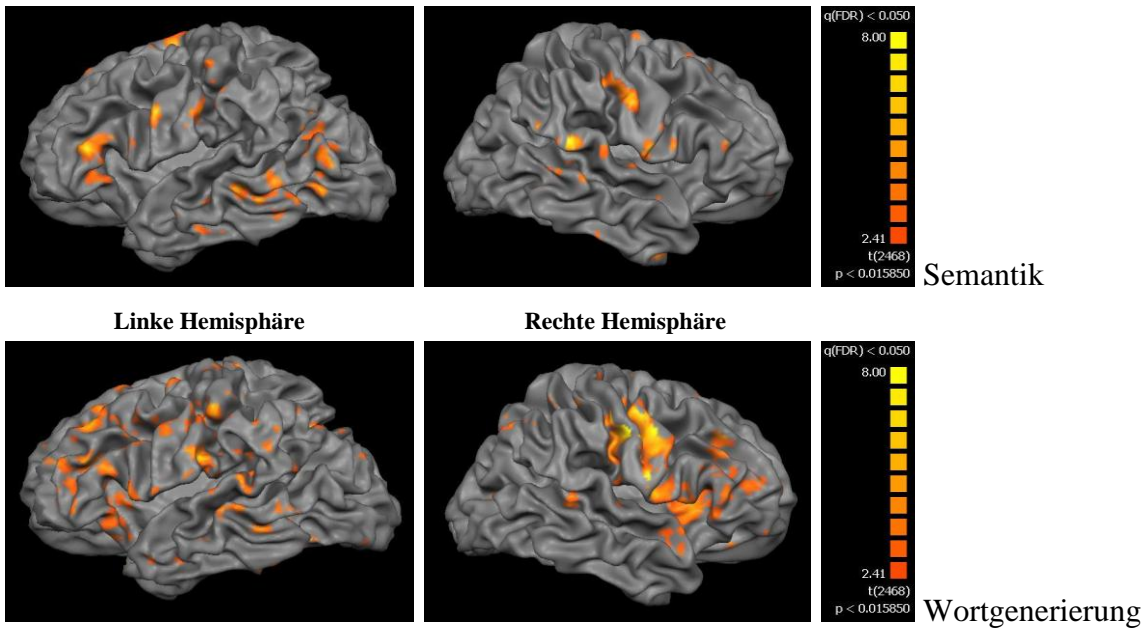
Die Ergebnisse des semantischen Paradigmas wiesen im Vergleich mit den Gesunden eine erhebliche Minderung der linkshemisphärischen Aktivierung auf, zeigten jedoch keine deutliche Verschiebung zu homologen Arealen in der rechten Hemisphäre. In der linken Hemisphäre fanden sich Hauptaktivitäten in der Pars triangularis des Gyrus frontalis inferior (BA 45/46) sowie im Gyrus temporalis medialis (BA 21) und im Sulcus temporalis superior. Zudem zeigten sich Aktivitäten im supplementär motorischen Areal und im ventralen prämotorischen Kortex. Rechtshemisphärisch ließen sich Aktivitäten im Gyrus temporalis superior, Gyrus postcentralis, Gyrus frontalis inferior (Pars opercularis und Pars triangularis) sowie in SI und SII nachweisen. Die Insel wies beidseits Aktivitäten auf.

Beim Paradigma Wortgenerierung war bereits im Überblick eine deutliche Lateralisierung in die rechte Hemisphäre erkennbar. Hier zeigten sich Aktivierungen insbesondere im primären Motorkortex (BA 4), im ventralen prämotorischen Kortex sowie im supplementär-motorischen Areal (BA 6), im dorsolateralen und lateralen präfrontalen Kortex (BA 9, 46) sowie im Broca-Areal (BA 44, 45). Linkshemisphärisch fanden sich vereinzelte kleinere aktivierte Gebiete im Gyrus frontalis inferior (Pars triangularis) und medialis (BA 45, 46, 47) sowie in der Postcentralregion und in S II. Die Insel stellte sich rechts stärker aktiviert dar als links.

### Gesunde



### Patienten



**Abbildung 4: Übersicht Haupteffekte Gesunde und Patienten**

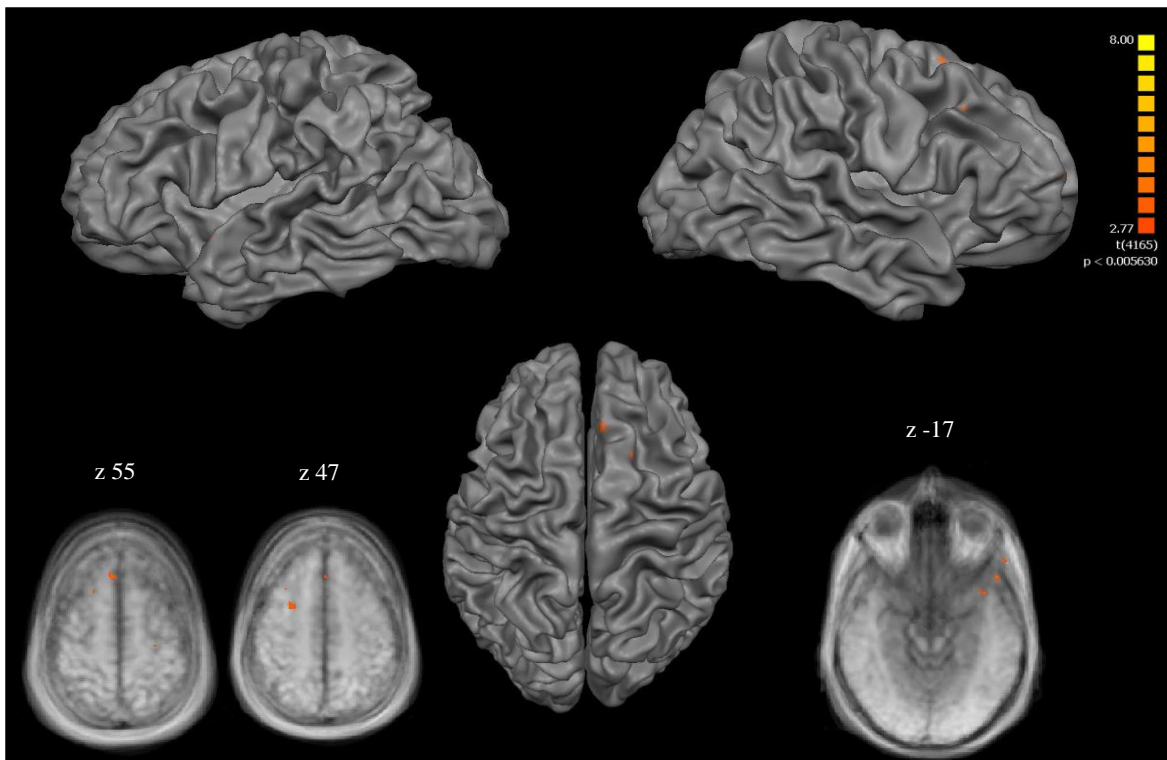
Im oberen Abschnitt der Abbildung sind die gemeinsamen Aktivierungen der Gesunden jeweils für die zwei Paradigmen dargestellt. Der untere Abschnitt zeigt die gemeinsame Aktivierung der Patienten bei beiden Paradigmen.

### 3.2. Patienten minus Gesunde

Um die vermehrte Aktivität bei den Patienten gegenüber den Gesunden darzustellen, wurde eine Subtraktion Patienten minus Gesunde vorgenommen. Dabei zeigten sich bei beiden Paradigmen vereinzelte, kleine Aktivierungsgebiete mit Überwiegen rechtshemisphärischer Lokalisationen (siehe Tabellen 2 und 4).

#### 3.2.1. Paradigma Semantik

Beim Paradigma Semantik fielen insbesondere Aktivitäten im rechten Frontallappen und parahippokampal auf. Erstere waren im Gyrus frontalis superior und medialis sowie in der Pars opercularis, triangularis und orbitalis des Gyrus frontalis inferior lokalisiert. Zusätzlich zeigten sich Aktivitäten im linken Temporalpol (BA 38). Des Weiteren ließ sich eine beidseitige, aber links verstärkte Aktivität im Parahippokampus nachweisen (siehe Abbildung 5).



**Abbildung 5: Patienten minus Gesunde – Semantik**

Die Abbildung stellt die patientenspezifischen Aktivierungen nach Subtraktion der Aktivierung der Gesunden beim Semantik-Paradigma dar.

Region	Seite	Brodmann-Areal	Talairach-Koordinaten			t-Wert
			x	y	z	
Gyrus frontalis sup. med. (pre-SMA)	R	6	6	26	56	4.05
Gyrus frontalis med.	R	10	45	48	13	4.17
Gyrus präcentralis (M1)	R	4	27	-22	52	3.04
Gyrus frontalis sup.	R	46	33	59	12	3.12
Gyrus frontalis sup. med.	R	10	9	60	21	4.22
Gyrus frontalis inf. (pars opercularis)	R	44	48	14	28	2.96
Gyrus frontalis med. (SMA proper)	R	6	27	2	46	4.01
Gyrus frontalis inf. (pars triangularis)	R	45	46	26	27	3.78
Gyrus frontalis inf. (pars orbitalis)	R	47	41	26	-14	3.25
Insel (post. dorsal)	R		30	-23	18	
Präcentral (VPMC)	R	6	55	2	28	2.86
ParaAmygdala	L		-39	8	-17	3.67
Gyrus präcentralis	L	5	-6	-43	61	3.67
Gyrus frontalis sup med.	L	10	-9	60	13	3.70
Temporalpol sup.	L	38	-39	8	-17	3.67
Precuneus	L	5	-6	-43	61	3.67
Amygdala	R		24	-4	-20	3.00
Parahippokampus	R	34	15	-3	-17	3.67

**Tabelle 2: Patienten minus Gesunde – Semantik**

In der Tabelle sind die bei den Patienten aktivierten kortikalen und subkortikalen Regionen nach Subtraktion der Aktivierung der Gesunden für das Paradigma Semantik aufgeführt.

In einer spezifischen Betrachtung der Aktivierungen im Gyrus frontalis inferior beidseits (Pars opercularis und Pars triangularis, BA 44/45) zur Darstellung von Lateralisierungstendenzen bei den Patienten zeigte sich für das Semantik-Paradigma bei sechs der sieben Patienten eine Lateralisierung in die rechte Hemisphäre. Lediglich Patient 2 wies eine geringfügig vermehrte linkshemisphärische Aktivierung auf (siehe Tabelle 3).

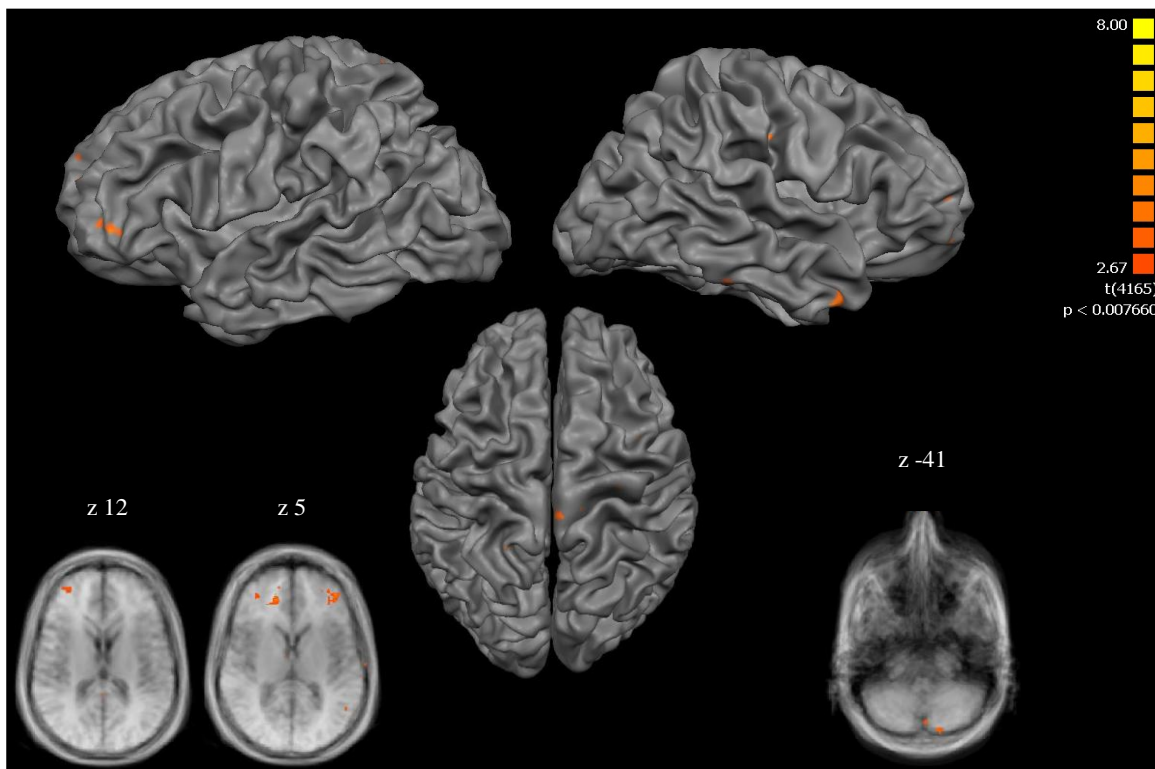
Patient	Broca_R	Broca_L	LI_Semantik
1	4,14	4,05	0.010989011
2	3,94	4,50	-0.066350711
3	5,73	5,06	0.062094532
4	5,20	3,49	0.196777906
5	4,30	3,79	0.063040791
6	3,15	2,28	0.160220994
7	5,22	4,62	0.06097561

**Tabelle 3: Lateralisierung Paradigma Semantik**

Die Tabelle zeigt die maximalen t-Werte der aktivierten Voxel der ROI (Gyrus frontalis inferior, Pars opercularis und Pars triangularis, BA 44/45) der rechten (Broca\_R) und linken (Broca\_L) Hemisphäre für das Paradigma Semantik sowie den jeweiligen Lateralisierungsindex ( $LI = (R+L)/(R-L)$ ).

### 3.2.2. Paradigma Wortgenerierung

Nach Abzug der Probandenaktivierungen zeigte sich beim Wortgenerierungsparadigma ebenso wie beim semantischen Paradigma eine Betonung der rechten Hemisphäre. Patientenspezifische Aktivierungen ließen sich insbesondere beidseits frontal und rechts temporal nachweisen. Dabei waren ebenso wie beim semantischen Paradigma sowohl Anteile des Gyrus frontalis superior (BA 8, 9, 10) als auch des Gyrus frontalis medialis beidseits aktiviert. Im Gyrus frontalis inferior fand sich nur in der linken Hemisphäre eine signifikante Aktivität (Pars triangularis). Im Temporallappen zeigten sich vereinzelte Aktivitäten im Gyrus temporalis inferior rechts sowie medialis beidseits. Zudem ließen sich prä- und postcentral rechts sowie im supplementär motorischen Areal links Aktivierungen nachweisen. Der superiore Anteil des Parietallappens (BA 7) wies beidseitige Aktivierungen auf. Auffällig war zudem die linksseitige Aktivierung des Cerebellums.



**Abbildung 6: Patienten minus Gesunde – Wortgenerierung**

Die Abbildung stellt die patientenspezifischen Aktivierungen nach Subtraktion der Probandenaktivierung beim Paradigma Wortgenerierung dar.



Region	Seite	Brodmann-Areal	Talairach-Koordinaten			t-Wert
			x	y	z	
Gyrus frontalis sup. (SMA)	R	6	2	-30	66	4.92
Gyrus frontalis sup. (SMA)	L	6	-12	23	56	3.39
Gyrus postcentralis	R	3	12	-40	64	5.55
Gyrus präcentralis (DPMC)	R	6	27	-19	61	3.36
Gyrus präcentralis (M1)	R	4	18	-34	61	3.67
Gyrus präcentralis (VPMC)	R	6	54	2	28	3.85
Gyrus frontalis sup. med.	R	8	3	44	40	3.82
Gyrus frontalis med.	R	10	3	56	26	4.07
Gyrus frontalis med.	R	10	33	50	10	3.86
Gyrus frontalis med.	R	46	33	44	7	4.49
Gyrus frontalis sup.	L	8	-21	20	52	3.13
Gyrus frontalis sup.	L	10	-30	57	19	3.70
Gyrus temporalis inf.	R	20	54	-52	-20	4.09
Ant. Cingulum (ACC)	R		15	39	4	5.03
Gyrus frontalis inf. (pars triangularis)	L	45	-39	44	4	4.49
Gyrus temporalis sup.	L	22	-51	-33	1	4.00
Hippokampus	R		36	-16	-14	3.28
Cerebellum inf.	L		-15	-82	-41	3.74

**Tabelle 4: Patienten minus Gesunde – Wortgenerierung**

In der Tabelle sind die bei den Patienten aktivierten kortikalen und subkortikalen Regionen nach Subtraktion der Aktivierung der Gesunden für das Paradigma Wortgenerierung aufgeführt.

In der weiteren Auswertung erfolgte die spezifische Betrachtung der Aktivierungen im Gyrus frontalis inferior beidseits (Pars opercularis und Pars triangularis, BA 44/45) zur Darstellung von Lateralisierungstendenzen bei den Patienten. Hier ließ sich bei fünf Patienten eine Rechtslateralisierung erkennen, während die Patienten 1 und 7 eine linkshemisphärische Lateralisierungstendenz aufwiesen.

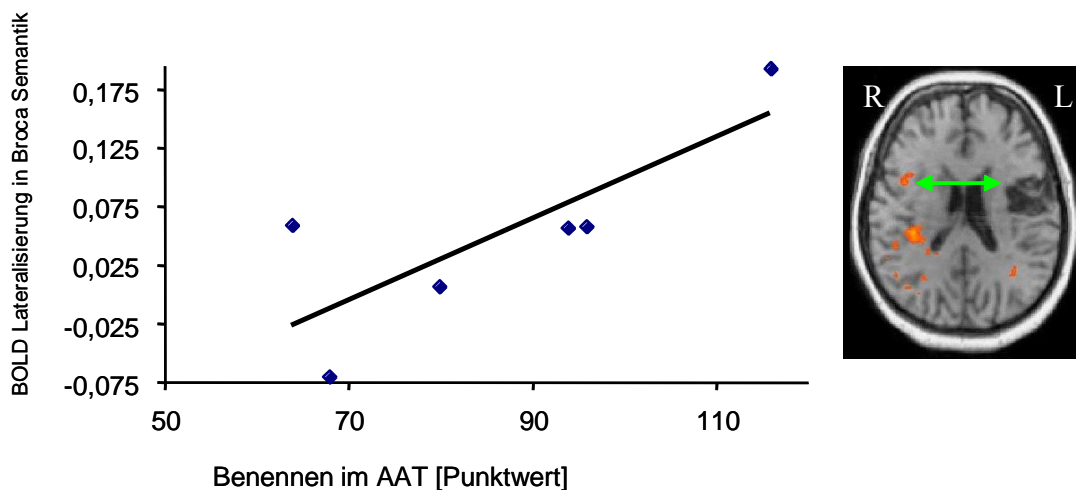
Patient	Broca_R	Broca_L	LI_Wortgenerierung
1	3,24	4,35	-0.146245059
2	5,56	3,43	0.236929922
3	3,88	3,63	0.033288948
4	5,41	4,57	0.084168337
5	3,31	3,16	0.023183926
6	3,87	2,71	0.176291793
7	3,66	4,49	-0.101840491

**Tabelle 5: Lateralisierung Paradigma Wortgenerierung**

Die Tabelle zeigt die maximalen t-Werte der aktivierten Voxel in der ROI (Gyrus frontalis inferior, Pars opercularis und Pars triangularis, BA 44/45) der rechten (Broca\_R) und linken (Broca\_L) Hemisphäre für das Paradigma Wortgenerierung sowie den jeweiligen Lateralisierungsindex ( $LI = (R-L)/(R+L)$ ).

### 3.2.3. Korrelationsanalysen

Die Korrelationsanalyse der Aktivierungen im Broca-Areal bzw. im rechtshemisphärischen Homolog und der Leistungen in den AAT-Untertests ergab eine signifikante Korrelation zwischen der Benennleistung im AAT und der rechtshemisphärischen Aktivierung beim Semantik-Paradigma ( $r = 0,78$ ;  $p = 0,033$ ). Ein höherer Punktwert im Untertest Benennen korrelierte demnach im einseitigen Vergleich mit einer signifikanten Rechtslateralisierung bei diesem Paradigma. Unter Berücksichtigung des Zeitraumes vom Ereignis bis zur MRT-Untersuchung fand sich ebenfalls eine positive Korrelation zwischen der Benennleistung und einer Rechtslateralisierung beim Semantik-Paradigma ( $r = 0,88$ ;  $p = 0,025$ ).



**Abbildung 7: Korrelationsanalyse**

Die Graphik zeigt die positive Korrelation zwischen der Benennleistung im Aachener Aphasie Test und der Rechtslateralisierung in der Region of interest (Broca-Lateralisierung) beim Paradigma Semantik.

Des Weiteren bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Leistung im Token Test und der Zeit vom Ereignis bis zur AAT-Untersuchung ( $r = 0,79$ ;  $p = 0,032$ ). Ebenfalls zeigte sich ein solcher Zusammenhang zwischen dem Token Test und der Zeit bis zur MRT-Untersuchung ( $r = 0,77$ ;  $p = 0,036$ ). Beide Assoziationen sind als Selektionskriterien zu werten, da die Patienten erst nach einer gewissen Rekonvaleszenzzeit in der Lage waren, die MRT-Untersuchung zu absolvieren. Zudem wurde bei vier der sieben Patienten

die AAT-Zweituntersuchung der Auswertung zugrunde gelegt, da diese näher am Messzeitpunkt im MRT lag und somit mehr dem derzeitigen Leistungsniveau entsprach.

Hinweise für mögliche Assoziationen bei größerer Gruppenstärke zeigten sich z.B., wenn das Patientenalter als Kovariate hinzugezogen wurde. Dabei ergab sich ein Trend für eine Assoziation der Rechtslateralisierung im Semantik-Paradigma und der Leistung im Token Test ( $r = -0,87$ ;  $p = 0,029$ ; n.s.). Zudem zeigte sich in der Analyse ein Trend für eine Assoziation der linksseitigen Broca-Aktivierung und der spontansprachlichen Leistung ( $r = 0,64$ ;  $p = 0,085$ ; n.s.). Gute Leistungen im Untertest Spontansprache gingen dabei mit vermehrter linksseitiger Aktivierung im Broca-Areal einher. Dieser Trend ließ sich jedoch nur bei den absoluten Lateralisierungswerten, nicht aber anhand des Lateralisierungskoeffizienten nachweisen.

## **4. DISKUSSION**

### **4.1. Ergebnisse Gesunde**

Die sprachgesunden Probanden zeigten beim Semantik-Paradigma die erwarteten Aktivierungen in den sprach- und gedächtnisassoziierten Arealen. Die Ergebnisse spiegeln die von Price (2000) beschriebenen Aktivitätsregionen für semantische Aufgabenstellungen wider. Dabei werden u.a. dem linken posterioren temporoparietalen Gebiet und dem linken anterior-inferioren Temporallappen Hauptfunktionen beim Zugriff auf Semantik zugeschrieben. Wir fanden hochaktivierte Areale im Temporallappen, sowohl im superior posterioren Anteil als auch im Temporalpol. Weitere Autoren beschreiben für die semantische Entscheidung, ähnlich dem von uns verwendeten Paradigma, ebenfalls Aktivierungen im linken Gyrus temporalis superior sowie zudem im linken Gyrus fusiformis und Gyrus frontalis inferior (Fiez, 1997; Mummery et al., 1998, Calvert et al., 2000). Letztere Region konnte auch in unserer Studie als signifikantes Aktivierungsareal detektiert werden.

Beim Paradigma Wortgenerierung spielt der Temporallappen im Vergleich zur semantischen Aufgabenstellung eine untergeordnetere Rolle. Es fanden sich vor allem Aktivierungen in den sprachassoziierten Arealen des linken Gyrus frontalis inferior sowie im rechten Homolog und in den prä- und postcentralen Regionen. Dies deckt sich zumindest in Teilen mit den von Perani et al. (2003) beschriebenen Ergebnissen zum Wortabruf. Die Autoren beschreiben bei einem Wortgenerierungsparadigma bei Gesunden ebenfalls beidseits Aktivitätszonen im Bereich des Gyrus frontalis inferior (BA 44, 45, 47). Zudem zeigen sich in deren Studie Aktivierungen links dorsolateral frontal (BA 9, 6), im inferioren parietalen Lobulus (BA 40) sowie beidseits im prä- bzw. supplementär motorischen Kortex (BA 6).

### **4.2. Ergebnisse Patienten**

Die von uns untersuchten Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der funktionellen Messungen alle in der subakuten Phase nach Schlaganfall. Saur et al. (2006) beschreiben in ihrer dreiphasigen Studie einen Hemisphärenwechsel der Aktivierungsmuster in

verschiedenen Stadien der sprachlichen Rehabilitation. Dabei finden sich in der akuten Phase nach Schlaganfall geringe frühe Aktivierungen in den nichtbetroffenen Bereichen der Sprachareale in der linken Hemisphäre. In der subakuten Phase zeigt sich dagegen eine vermehrte bilaterale Aktivierung mit Hauptaktivierungen im rechten Broca-Homolog und der supplementär motorischen Region. In diesem Stadium zeigen sich nach Saur et al. (2006) auch die stärksten Korrelationen zwischen dem Aktivierungsanstieg und den verbesserten sprachlichen Leistungen. Ob dieser zeitweilige Anstieg der Aktivierungen im rechten Gyrus frontalis inferior jedoch einer tatsächlichen rechtshemisphärischen Sprachverarbeitung entspricht, bleibt weiter unklar. Die Autoren nehmen für das rechte Broca-Homolog eher eine Art Kontrollfunktion im Sinne einer Schaltstelle an, die durch eingeschränkte linkshemisphärische Funktion vorübergehend nur unzureichend gehemmt wird. Die chronische Phase wiederum weist eine Normalisierung der Aktivierungsmuster mit vermehrter linkshemisphärischer Aktivierung auf. In einer Einzelfallstudie mit Langzeitbeobachtung beschreiben auch Fernandez et al. (2004) eine raumzeitliche Reorganisation des Gehirns nach Schlaganfall, bei der beide Hemisphären involviert sind. In der subakuten Phase zeigen sich hier bei einem Semantikparadigma neben supplementär motorischen Arealen links verstärkte bilaterale Aktivitäten in parietotemporalen und posterioren okzipitotemporalen Regionen.

Die spezifische Betrachtung des Gyrus frontalis inferior verdeutlichte die erwartete Rechtslateralisierungstendenz. Bei beiden Paradigmen wies die Mehrheit der Patienten eine Lateralisierung in die rechte Hemisphäre auf. Dabei wurde diese ROI ausgewählt, da bereits in zahlreichen Studien auf die entscheidende Rolle des posterioren Anteils des Gyrus frontalis inferior bei verschiedenen linguistischen Anforderungen hingewiesen wurde (van Oers, 2010; Perani et al., 2003; Price, 2000).

In den Läsionsarealen zeigten sich bei unseren Patienten wie erwartet keine oder nur eingeschränkte Aktivitäten. Aufgrund der unterschiedlichen Läsionsausdehnungen wurden in der Gruppenanalyse allerdings individuelle Aktivierungen einzelner Patienten mit kleineren Läsionen vernachlässigt. Insgesamt fanden sich jedoch verstärkte rechtshemisphärische Aktivierungen.

#### **4.2.1. Paradigma Semantik**

Beim Semantik-Paradigma zeigten sich bei den Patienten im Vergleich mit den Gesunden in erster Linie rechtsseitige Aktivitäten in frontalen und präfrontalen Regionen (BA 6, 10, 44, 45, 46, 47). Den präfrontalen Arealen wird nach Calvert et al. (2000) eine entscheidende Rolle bei Verarbeitungsstrategien zugeschrieben. Fernandez et al. (2004) untersuchten einen Patienten mit Leitungsaphasie nach parietotemporaler Läsion links. Die Autoren beziehen die verstärkte Aktivierung rechtshemisphärischer präfrontaler Regionen bei ihrem Patienten auf erhöhte unspezifische Aufmerksamkeits- und Kontrollanforderungen. Unzweifelhaft erforderte auch bei unserer Untersuchung das semantische Paradigma eine erhöhte Aufmerksamkeit von den Patienten, da zwei gleichzeitig visuell vorgegebene Wörter gelesen, semantisch enkodiert und mit einander verglichen werden mussten, um somit eine Synonymie-Entscheidung fällen zu können. Die Aktivität im rechten BA 10 lässt sich auf die erhöhte Anforderung der Entscheidungsfindung zurückführen. Dabei besteht für die Patienten eine Konfliktsituation, in der sie sich zwischen konkurrierenden Antwortmöglichkeiten entscheiden müssen. Dieser Konflikt wird von Ramnani und Owen (2004), die mehrere Studien zur Bildgebung verglichen, mit Aktivierungen im dorsalen präfrontalen Kortex in Verbindung gebracht.

Zusätzlich erschwerte der relativ rasche Wechsel von Aufgabe und Kontrollbedingungen die Bewältigung dieses Paradigmas. Erwartungsgemäß fanden sich gesteigerte Aktivitäten in nichtkortikalen Regionen wie der Amygdala beidseits, die der Belastungssituation für die Patienten während der Untersuchung zuzuschreiben sind. Allein die Umgebungsbedingungen vor und während der Messung stellten für die Patienten im Gegensatz zu den Gesunden eine emotionale Herausforderung dar (vgl. Birbaumer et al., 1998).

Des Weiteren fiel bei den Patienten eine verstärkte Aktivität im Bereich des rechten Parahippokampus auf. Da sich viele Studien auf „klassische“ sprachassoziierte Areale (Broca- und Wernicke-Areal) beschränken, wurden dem Hippokampus und angrenzenden Strukturen bisher in diesem Zusammenhang noch wenig Aufmerksamkeit geschenkt. Menke et al. (2009) und Meinzer et al. (2010) schreiben dem Hippokampus allerdings eine entscheidende Rolle beim Wiedererlernen (sprachlicher) Fähigkeiten nach Schlaganfall

zu. Die Autoren sehen in der Hippokampusaktivierung einen Trainingseffekt bei spezifisch geübten Benennaufgaben. Die vermehrte Aktivität parahippokampaler Regionen in unserer Studie könnte mit einem vermehrten Gedächtnisabruf bei verminderter Automatisierung im Vergleich zu Gesunden zusammenhängen. Dieser verstärkte Abruf könnte durch die logopädische Behandlung und die dort gelernten Strategien zur Verbesserung der sprachlichen Leistungen trainiert worden sein. Somit können die Aktivierungen als Effekte eines in Bezug auf die Messung unspezifischen Trainings interpretiert werden.

Für die bei den Probanden beobachteten Aktivierungen im Bereich des Temporallappens lässt sich bei den Patienten kein eindeutiges Kompensationsmuster erkennen, eine deutliche Übernahme durch die rechte Hemisphäre oder ipsilaterale periläsionale Strukturen lag zumindest nicht vor.

Da sich bei fünf der sieben Patienten durch den cerebralen Infarkt bedingte Läsionen im Bereich der linken Insel zeigten, ist von Funktionseinschränkungen dieser Region auszugehen. Nach Riecker et al. (2000) unterstützt die linke Inselregion die Koordinierung der Artikulation. In unserer Studie fanden sich Aktivierungen im Bereich der rechten posterioren dorsalen Insel. Entsprechend anderer funktioneller Bereiche scheinen auch hier Areale der rechten Hemisphäre mit verstärkter Aktivierung auf die verlorenen Funktionen zu reagieren.

In der Korrelationsanalyse zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Benennleistung im AAT und einer Rechtslateralisierung im Semantik-Paradigma. Van Oers et al. (2010) zeigen in ihrer Untersuchung zur semantischen Entscheidung und Verbgenerierung bei 13 aphasischen Patienten, dass die Erholung der Benennleistung von der subakuten zur chronischen Phase positiv korreliert mit einer Aktivierung im linkshemisphärischen Gyrus frontalis inferior. Es ist daher davon auszugehen, dass der bei uns gefundene Zusammenhang der subakuten Phase nach Schlaganfall zuzuschreiben ist und im weiteren Rehabilitationsverlauf von einer erneuten linkshemisphärischen Funktionsübernahme abgelöst wird.

Des Weiteren fand sich in der Korrelationsanalyse ein Trend, nachdem eine geringere Fehlerzahl im Token Test des AAT mit einer Rechtslateralisierung im Semantik-Paradigma einhergeht. Saur et al. (2006) und van Oers et al. (2010) verwenden ebenfalls

den AAT als Kontrollinstrument zur Messung der sprachlichen Leistung im Verlauf. Letztere Autoren zeigen eine positive Korrelation zwischen der Verbesserung im Token Test und der Aktivierung sowohl im linken als auch im rechten Gyrus frontalis inferior bei Patienten in der chronischen Phase. Da sich der Token Test, bei dem Sprachverständnis, Aufmerksamkeit und allgemeine kognitive Leistungen überprüft werden, als standardisiertes Instrument zur aphasiespezifischen Diagnostik etabliert hat, kann er als ein Maß für die sprachliche Erholung herangezogen werden. Dass Verbesserungen über den Zeitverlauf von der akuten zur subakuten und chronischen Phase auch mit Veränderungen in den Lateralisierungstendenzen einhergehen können, wurde weiter oben bereits diskutiert. Der angedeutete Zusammenhang zwischen Rechtslateralisierung und guter Leistung im Token Test zeigte sich in unserer Studie lediglich beim Semantik-Paradigma, da die perzeptive Aufgabenstellung des Paradigmas den Anforderungen des Token Tests mehr entspricht als die Wortgenerierung.

#### **4.2.2. Paradigma Wortgenerierung**

Beim Wortgenerierungsparadigma fanden sich beidseitige Aktivierungen insbesondere in frontalen und präcentralen Arealen. Neben einer deutlichen Rechtslateralisierung waren dabei verstärkte Aktivierungen im Bereich der Motorik und des Arbeitsgedächtnisses erkennbar. Letzteres lässt den Arbeitsaufwand der Patienten bei diesem Paradigma erkennen, bei dem innerhalb kurzer Zeit so viele Wörter wie möglich zu einem schriftlich vorgegebenen Anlaut intern generiert werden sollten. Dies entspricht auch der Erwartung, dass die Buchstabenvorgabe im Gegensatz zur semantisch gebahnten Wortgenerierung höhere Anforderungen an frontale strategische Prozesse stellt (Perani et al. 2003). Bei der Generierung von Wörtern müssen diese zudem im Gedächtnis behalten werden, um Wiederholungen zu vermeiden. Wir fanden bei diesem Paradigma bei den Patienten insbesondere Aktivierungen im supplementär motorischen Areal beidseits, im rechten ventralen und dorsalen prämotorischen Kortex sowie beidseits im Gyrus frontalis superior, medialis und inferior. Wildgruber et al. (2001) beschreiben in ihrer Studie zur internen Silbenviederholung bei verschiedenen Geschwindigkeiten zunehmende Aktivierungen in supplementär motorischen Arealen bei steigender Komplexität der Aufgabe. Zwar lassen sich die Ergebnisse dieses Paradigmas nicht unmittelbar auf unseres übertragen, jedoch weisen auch unsere Daten auf gesteigerte Anforderungen bei der Initiierung, Planung und



Speicherung lexikalischer Einheiten hin. Brannen et al. (2001) beschreiben für die Wortgenerierung bei Aphasikern Aktivierungen in der Pars triangularis des Gyrus frontalis inferior (BA 45) sowie in den Brodmann-Arealen 9, 44 und 46 beidseits. Die Autoren beschränken sich in ihrer Studie jedoch auf die Betrachtung dieser Areale, so dass andere vermeintlich aktivierte Regionen unberücksichtigt bleiben. So zeigten sich in unserer Studie neben den vorbeschriebenen Regionen Aktivierungen im Bereich des linken inferioren Cerebellums und des rechten Hippokampus. Letzteres kann ebenso wie beim Semantik-Paradigma als Trainingseffekt der logopädischen Therapie angesehen werden, bei der insbesondere die Wortfindung therapiert wurde. Die cerebelläre Aktivierung muss nach Wildgruber et al. (2001) in mediale und laterale Kompartimente unterschieden werden. Die bei uns beobachtete mediale inferiore Aktivierung könnte auf die Kontrolle der Bewegungsabläufe, die selbst bei der internen Wortgenerierung ablaufen, zurückzuführen sein.

Während die gesunden Probanden beim Wortgenerierungsparadigma eine linksbetonte Inselaktivierung aufweisen, fand sich bei den Patienten läsionsbedingt keine Aktivierung dieser Region. Im Gegensatz zum Semantik-Paradigma ließ sich bei der Wortgenerierung allerdings auch keine rechtshemisphärische Aktivierung nachweisen.

Insgesamt zeigten sich beim Paradigma Wortgenerierung mehr Aktivierungsareale als bei Paradigma Semantik. Dies deckt sich mit den Ergebnissen von van Oers et al. (2010), die grössere Aktivierungsvolumina beim Verbgenerierungsparadigma als beim semantischen Vergleich beschreiben. Die Autoren gehen davon aus, dass dieses Ergebnis zumindest teilweise durch die unterschiedlichen Ruhebedingungen erklärt wird. Auch in unserer Studie erforderte die Ruhebedingung des Semantik-Paradigmas eine deutlich höhere Aufmerksamkeit, so dass in der Subtraktion beider Bedingungen weniger aktivierte Voxel verblieben. Des Weiteren führen van Oers et al. (2010) die verstärkte Aktivierung bei der Verbgenerierung darauf zurück, dass bei diesem Paradigma eine Auswahl zwischen verschiedenen kompetitiven Alternativen gefällt werden muss und somit hohe Anforderungen an das Arbeitsgedächtnis gestellt werden. Es ist daher davon auszugehen, dass die in unserer Studie beobachteten qualitativen und quantitativen Unterschiede beider Paradigmen auf die verschiedenen Anforderungen einerseits in der Aktiv- und andererseits in der Ruhebedingung zurückzuführen sind.

Die Korrelationsanalyse zeigte einen Trend für einen Zusammenhang zwischen der spontansprachlichen Leistung im AAT und einer vermehrten Aktivierung im linken Broca-Areal bei der Wortgenerierung. Aufgrund der geringen Gruppenstärke ließ sich dieser Effekt jedoch nur bei den Absolutwerten und nicht anhand der Lateralisierungskoeffizienten nachweisen. Es zeigte sich allerdings bereits in Ansätzen die Assoziation zwischen der sprachrelevanten Region in der dominanten Hemisphäre und einem flüssigerem Sprachgebrauch. In der Studie von Perani et al. (2003) wird bei der Wortgenerierung ein deutlicher Zusammenhang zwischen der Aktivierung in linken präfrontalen Regionen und der sprachlichen Erholung beschrieben.

### **4.3. Limitationen der Studie**

Um Aussagen über Aktivitätsmuster im Allgemeinen zu treffen, ist es notwendig, die Daten der untersuchten Patienten oder Probanden als Stichgruppe zusammenzufassen und auf die Population zu generalisieren. Voraussetzung ist dabei jedoch neben einer ausreichenden Gruppengröße eine gewisse Homogenität der Gruppe. Aphasiker stellen per se eine heterogene Gruppe dar, innerhalb derer u.a. Ätiologie sowie Lage und Größe der Läsion, Komorbidität, Grad der Erholung und (Re-) Vaskularisierung stark variieren. Fernandez et al. (2003) wiesen darauf hin, dass die neurovaskuläre Kopplung, auf der die fMRT beruht, zudem durch zahlreiche Parameter wie Pharmakotherapie, Hormonstatus etc. beeinflusst werden kann. Diese Heterogenität sowie die eingangs erläuterten Probleme, geeignete Patienten zu rekrutieren, begründen den Mangel an umfangreichen Gruppenstudien mit Aphasikern. Komorbidität oder neuropsychologische Aufmerksamkeitsstörungen sind häufig die limitierenden Faktoren. Auch in unserer Studie war die Zusammenstellung einer ausreichend großen und möglichst homogenen Patientengruppe problematisch. Viele Patienten konnten oder wollten aufgrund verschiedener Ursachen (abweichende neurologische Diagnosen, Testaufgabe nicht lösbar, Konzentrationsschwäche, Klaustrophobie, MR-bedingte Kontraindikationen wie z.B. Herzschrittmacher, Ablehnung aus sonstigen Gründen) nicht an der Studie teilnehmen. Über die Hälfte der ursprünglich untersuchten Patienten wurde im Nachhinein zur Vereinheitlichung der Gruppe von der weiteren Analyse ausgeschlossen. Damit verblieb letztendlich eine relativ kleine Gruppe, deren Ergebnisse sicher nur Hinweise auf aphasiespezifische Aktivierungsmuster geben können.

Zwei wünschenswerte, jedoch in der vorliegenden Studie nicht vorliegende Parameter sind zum einen die Leistungskontrolle der Patienten und Probanden während der Messung sowie des Weiteren die Beobachtung der Langzeitentwicklung der Aphasiker in Bezug auf die sprachliche Rehabilitation. Da zu Beginn der Studie die Möglichkeit einer Antwortgebung per Tastendruck aus technischen Gründen noch nicht gegeben war, konnte eine Kontrolle über Richtigkeit und Schnelligkeit der Antworten beim Semantik-Paradigma nicht erfolgen. Die hier sowie u.a. bei Brannen et al. (2001) verwendete stille (interne) Wortgenerierung ist von Peck et al. (2004) aufgrund der mangelnden Leistungskontrolle kritisiert worden. Wir sehen einen Vorteil jedoch in der weitgehenden Verhinderung von Bewegungsartefakten. Zudem wurde in Probedurchläufen die Fähigkeit zur Bewältigung dieser Aufgabe mit den Probanden und insbesondere den Patienten überprüft. Die aktive Mitarbeit, wenn auch nicht die Korrektheit, konnte während der fMRT-Untersuchung anhand der real-time-Messung verfolgt werden. Dennoch ist für die weitere Analyse eine Leistungserfassung durchaus sinnvoll. Eine zusätzliche Langzeitkontrolle der Patienten in der chronischen Phase könnte einen weiteren Beitrag in Bezug auf mögliche inter- und intrahemisphärische Aktivitätsverschiebungen in Zusammenhang mit sprachlichem Outcome liefern.

Zur Einschätzung der sprachlichen Leistung der Patienten wurden die zur Verfügung stehenden Daten herangezogen. In einigen Fällen wurde dabei die AAT-Zweituntersuchung zugrundegelegt, wenn diese zeitlich näher am Untersuchungszeitpunkt lag. Dennoch bestanden zum Teil große Zeitabstände zwischen fMRT und AAT. Hier sollte eine zeitnahe Erhebung erfolgen, wenn Aussagen über Zusammenhänge zwischen Aktivierungsmustern und Schweregrad der Aphasie bzw. sprachlichen Leistungen getroffen werden.

Die sprachgesunden Probanden wurden lediglich anhand der Vorgaben Rechtshändigkeit und Muttersprache deutsch ausgewählt, eine altersgematchte Auswahl entsprechend der Patientengruppe erfolgte nicht.

Eingangs wurde bereits auf die Vielzahl in der Literatur zu findender Paradigmen zur Aktivierung sprachbezogener Areale hingewiesen. Diese Anzahl spiegelt die Komplexität der Sprache und ihrer anatomischen Korrelate wider (siehe auch Price, 2000), erschwert jedoch die Vergleichbarkeit der einzelnen Studien und der gewonnen Erkenntnisse. Die

Paradigmen variieren dabei nicht nur in der Aufgabenstellung, sondern auch in der Gesamtlänge, Dauer der Einzelprojektion eines Bildes und der Kontrollbedingung. Um direkte Zusammenhänge zwischen der sprachlichen Erholung und Aktivierungen in der MRT aufzudecken, empfiehlt sich ein Matching zwischen dem Paradigma während der MRT-Messung und dem Sprachtest zur Erfassung der sprachlichen Leistung. Dieses sollte im Rahmen von Longitudinalstudien mit mehreren Messzeitpunkten erfolgen.

## 5. ZUSAMMENFASSUNG

Ziel der vorliegenden Studie war die fMRT-gestützte Untersuchung neuronaler Aktivierungsmuster bei Gesunden und Aphasikern im Rahmen von sprachlichen Prozessen.

Die Ergebnisse der Gesunden zeigten die erwartete Dominanz der linken Hemisphäre, allerdings waren auch ausgeprägte Aktivierungen in der rechten Hemisphäre, insbesondere im Bereich des rechten Broca-Homologs, erkennbar. Der Beitrag dieser rechtshemisphärischen Areale zur sprachlichen Performanz bleibt dabei nicht eindeutig geklärt. Die Haupteffekte entsprachen mit überwiegend frontalen und temporalen Aktivierungen den in der Literatur beschriebenen Ergebnissen für semantische und lexikalische Paradigmen.

Die aphasischen Patienten wiesen sowohl in der betroffenen linken als auch in der rechten Hemisphäre insgesamt deutlich weniger Aktivierungen auf als die Gesunden. Dabei zeigte sich insbesondere beim Paradigma Wortgenerierung eine Lateralisierung in die rechte Hemisphäre. Die Ergebnisse lassen eine vorübergehende Beteiligung des rechten Gyrus frontalis inferior in der subakuten Phase nach dem hirnschädigenden Ereignis vermuten. Gemäß der diskutierten aktuellen Literatur ist aber bei zunehmender sprachlicher Erholung und wiederkehrender Dominanz der linken Hemisphäre in der chronischen Phase davon auszugehen, dass die rechte Hemisphäre diesbezüglich zunehmend an Bedeutung verliert.

Zukünftige Studien sollten den Zusammenhang zwischen sprachlicher Erholung und Hemisphärendominanz in den verschiedenen Rehabilitationsphasen weiter beleuchten. Die Betrachtung der sprachassoziierten Areale steht dabei im Vordergrund, jedoch sollten die auch in unserer Studie aufgezeigten kognitiv und neuropsychologisch relevanten Regionen wie Insel, Hippokampus oder Amygdala nicht außer Acht gelassen werden

## 6. DANKSAGUNG

Herzlich danken möchte ich meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Norbert Hosten für die Ermöglichung dieser Arbeit und die Treue in der langen Zeit bis zur Fertigstellung.

Für die Anregung zur Bearbeitung dieser Thematik und die Gewährleistung einer komplikationslosen Zusammenarbeit danke ich meinem ehemaligen Chef im Neurologischen Rehabilitationszentrum Greifswald, Prof. Dr. med. Thomas Treig. In diesem Zusammenhang möchte ich auch meinen ehemaligen Kolleginnen in der Abteilung für Sprachtherapie, insbesondere Susanne Neumann, für die Hilfe bei der Rekrutierung von Patienten und der Bereitstellung von Daten meinen Dank aussprechen.

Weiterhin gilt mein Dank meinem ehemaligen Kommilitonen Dr. med. Christian Zimmermann, der die fMRT-Methode in Greifswald im Zuge seiner eigenen Dissertation durch Unterstützung von Prof. Hosten und seinen Mitarbeitern etabliert hat und mich an den ersten Schritten teilhaben ließ.

Die Erhebung der Daten wäre ohne den flexiblen und unermüdlichen Einsatz unserer medizinisch-technischen Radiologieassistenten Susanne Beermann und Stefan Hadlich nicht möglich gewesen, denen ich für diese Bereitschaft in der damals noch unkoordinierten Aufbauphase danken möchte.

Die erfolgreiche Auswertung der gewonnenen Daten verdanke ich der Fachkenntnis und umfangreichen Unterstützung von Dipl.-Ing. Martin Domin am Institut für Diagnostische Radiologie und Neuroradiologie. Dr. med. Sönke Langner sei gedankt für erste Korrekturen, seine vermittelnde Funktion und wiederholt aufbauende Worte.

Für die formelle Überarbeitung dieser Dissertation und kritische Anregungen danke ich Dr. rer. pol. Reiner Braun.

Meinen besonderen Dank möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Martin Lotze aussprechen, der mir durch seine begeisterungsfähige Art und sein Engagement die Freude am wissenschaftlichen Arbeiten sowie an der Vollendung meiner Arbeit zurückgebracht hat und letztendlich durch seine Unterstützung den Abschluss dieser Dissertation erst ermöglicht hat.

## 7. LITERATURVERZEICHNIS

- BANDETTINI, P., JESMANOWICZ, A., WONG, E., HYDE, J. (1993). Processing strategies for Time course data sets in functional MRT of the human brain. *Magnetic Resonance in Medicine* 30(2):161-73
- BELLIVEAU, J., KENNEDY, D., MC KINSTRY, C. BUCHBINDER, B., WEISSKOFF, R., COHEN, M., VEVEA, J., BRADY, T., ROSEN, B. (1991). Functional mapping of the human visual cortex by magnetic resonance imaging. *Science* 254 (5032): 716-719
- BINDER, J. (1997). Neuroanatomy of Language Processing Studied with Functional MRI. *Clinical Neuroscience* 4: 87-94
- BINDER, J., FROST, J., HAMMEKE, T., BELLGOWAN, P., RAO, S., COX, R. (1999). Conceptual Processing during Conscious Resting State: A Functionale MRI Study. *Journal of Cognitive Neuroscience* 11 (1): 80-93
- BIRBAUMER, N., GRODD, W., DIEDRICH, O., KLOSE, U., ERB, M., LOTZE, M., SCHNEIDER, F., FLOR, H. (1998). Functional magnetic resonance imaging reveals amygdala activation during fear-processing in social phobics. *NeuroReport* 9: 1223-1226
- BRANNEN, J., BADIE, B., MORITZ, C., QUIGLEY, M., MEYERAND, M., HAUGHTON, V. (2001). Reliability of Functional MR Imaging with Word-Generation Tasks for Mapping Broca's Area. *American Journal of Neuroradiology* 22: 1711-1718
- BROCA, P. (1861). *Bulletin de la Societé Anatomique*
- CALVERT, G., BRAMMER, M., MORRIS, R., WILLIAMS, S., KING, N., MATTHEWS, P. (2000). Using fMRI to Study Recovery from Acquired Dysphasia. *Brain and Language* 71 (3): 391-399
- CAO, Y., VIKINGSTAD, E., GEORGE, K., JOHNSON, A., WELCH, K. (1999). Cortical Language Activation in Stroke Patients Recovering From Aphasia With Functional MRI. *Stroke* 30 (11): 2331-2340
- CAPPA, S., PERANI, D., GRASSI, F., BRESSI, S., ALBERONI, M., FRANCESCHI, M., BETTINARDI, V., TODDE, S., FAZIO, F. (1997). A PET follow-up study of recovery after stroke in acute aphasia. *Brain and Language* 56: 55-67
- FERNANDEZ, G., WEIS, S., STOFFEL-WAGNER, B., TENOLKAR, I., REUBER, M., BEYENBURG, S., KLAVER, P., FELL, J., DE GREIFF, A., RUHLMANN, J., REUL, J. ELGER, C. (2003). Menstrual Cycle-Dependent Neural Plasticity in the Adult Human Brain Is Hormone, Task, and Region Specific. *The Journal of Neuroscience* 23 (9): 3790-3795
- FERNANDEZ, B., CARBEDAT, D., DEMONET, J.-F., JOSEPH, P., MAZAUX, J.-M., BARAT, M., ALLARD, M. (2004). Functional MRI Follow-Up Study of Language Processes in Healthy Subjects and During Recovery in a Case of Aphasia. *Stroke* 35 (9): 2171-2176

- FIEZ, J. (1997). Phonology, semantics, and the role of the left inferior prefrontal cortex. *Human Brain Mapping* 5 (2): 79-83
- FOX, P., RAICHLE, M. (1986). Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxydative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 83 (4): 1140-1144
- FRISTON, K., PRICE, C., FLETCHER, P., MOORE, C., FRACKOWIAK, R., DOLAN, R. (1996). The trouble with cognitive subtraction. *Neuroimage* 4: 97-104
- GENOVESE, C. R., LAZAR, N. A., NICHOLS, T. (2002) Thresholding of statistical maps in functional neuroimaging using the false discovery rate. *Neuroimage* 15: 870-878
- HEISS, W., KESSLER, J., KARBE, H., FINK, G., PAWLIK, G. (1993) Cerebral glucose metabolism as a predictor of recovery from aphasia in ischemic stroke. *Archives of Neurology* 50: 958-964
- HEISS, W.-D., KESSLER, J., THIEL, A., GHAEMI, M., KARBE, H. (1999). Differential Capacity of Left and right Hemispheric Areas for Compensation of Poststroke Aphasia. *Annals of Neurology* 45 (4): 430-438
- HUBER, W., POECK, K., WENIGER, D., WILLMES, K. (1983). *Aachener Aphasietest*. Göttingen: Verlag Psychologie Hogrefe
- JEZZARD, P., MATTHEWS, P., SMITH, S. (2001). *Functional MRI: An Introduction to Methods*. Oxford University Press
- KARBE, H., KESSLER, J., HERHOLZ, K., FINK, G., HEISS, W.-D. (1995). Long-term Prognosis of Poststroke Aphasia Studied With Positron Emission Tomography. *Archives of Neurology* 52: 186-190
- KIM, Y.-H., KO, M.-H., PARRISH, T., KIM, H.-G. (2002). Reorganization of Cortical Language Areas in Patients with Aphasia: A Functional MRI Study. *Yonsei Medical Journal* 43 (4): 441-445
- LEGER, A., DÉMONET, J.-F., RUFF, S., AITHAMON, B., TOUREYAS, B. PUEL, M., BOULANOUAR, K., CARDEBAT, D. (2002). Neural Substrates of Spoken Language Rehabilitation in an Aphasic Patient: An fMRI Study. *NeuroImage* 17 (1): 174-183
- MALDJIAN, J. A., LAURIENTI, P. J., KRAFT, R. A., BURDETTE, J. H. (2003). An automated method for neuroanatomic and cytoarchitectonic atlas-based interrogation of fMRI data sets. *NeuroImage* 19: 1233-1239
- MENKE, R., MEINZER, M., KUGEL, H., DEPPE, M., BAUMGÄRTNER, A., SCHIFFBAUER, H., THOMAS, M., KRAMER, K., LOHMANN, H., FLÖEL, A., KNECHT, S., BREITENSTEIN, C. (2009). Imaging short- and long-term training success in chronic aphasia. *BMC Neuroscience* 10: 118
- MEINZER, M., MOHAMMADI, S., KUGEL, H., SCHIFFBAUER, H., FLÖEL, A., ALBERS, J., KRAMER, K., MENKE, R., BAUMGÄRTNER, A., KNECHT, S., BREITENSTEIN, C., DEPPE, M. (2010). Integrity of the hippocampus and surrounding white matter is correlated with language training success in aphasia. *NeuroImage* 53: 283-290



- MUMMERY, C. J., PATTERSON, K., HODGES, J. R., Price, C. J. (1998). Functional Neuroanatomy of the Semantic System: Divisible by What? *Journal of Cognitive Neuroscience* 10 (6): 766-777
- MUSSO, M., WEILLER, C., KIEBEL, S., MÜLLER, S., BÜLAU, P., RIJNTJES, M. (1999). Training-induced Brain Plasticity in Aphasia. *Brain* 122: 1781-1790
- NAESER, M., PALUMBO, C. (1994) Neuroimaging and language recovery in stroke. *Journal of Clinical Neurophysiology* 11: 150-174
- OGAWA, S., LEE, T., KAY, A. TANK, D. (1990). Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 87: 9868-9872
- OHYAMA, M., SENDA, M., KITAMURA, S., ISHII, K., MISHINA, M., TERASHI, A. (1996) Role of the nondominant hemisphere and undamaged area during word repetition in poststroke aphasics: a PET activation study. *Stroke* 27: 897-903
- OLDFIELD, R. (1971). The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 9: 97-113
- PECK, K., MOORE, A., CROSSON, B., GAIEFSKY, M., GOPINATH, K., WHITE, K., BRIGGS, R. (2004). Functional Magnetic Resonance Imaging Before and After Aphasia Therapy. *Stroke* 35: 554-559
- PERANI, D., CAPPÀ, S., TETTAMANTI, M., ROSA, M., SCIFO, P., MIOZZO, A., BASSO, A., FAZIO, F. (2003). A fMRI study of word retrieval in aphasia. *Brain and Language* 85 (3): 357-368
- PRICE, C. (2000). The anatomy of language: contributions from functional neuroimaging. *Journal of Anatomy* 197: 335-359
- RAMNANI, N, OWEN, A. M. (2004) Anterior prefrontal cortex: insights into function from anatomy and neuroimaging. *Nature Reviews Neuroscience* 5:184-194
- RIECKER, A., ACKERMANN, H. WILDGRUBER, D., DOGIL, G., GRODD, W., (2000). Opposite hemispheric lateralization effects during speaking and singing at motor cortex, insula and cerebellum. *NeuroReport* 11 (9): 1997-2000
- SAUR, D., LANGE, R., BAUMGÄRTNER, A., SCHRAKNEPPER, V., WILLMES, K., REINTJES, M., WEILLER, C. (2006). Dynamics of language reorganization after stroke. *Brain* 129: 1371-1384
- SCHAD, L. (2002). Funktionelle Magnetresonanztomographie. Teil 1: Grundlagen und Messtechniken. *Der Radiologe* 42: 659-669
- SCHAD, L., TROST, U., KNOPF, M., MÜLLER, E., LORENZ, W. (1993). Motor Kortex stimulation measured by magnetic resonance imaging on a standard 1.5 T clinical scanner. *Magnetic Resonance Imaging* 4:461-4
- STEHLING, M. K., TURNER, R., MANSFIELD, P. (1991) Echo-planar imaging: magnetic resonance imaging in a fraction of a second. *Science* 254 (5028): 43-50
- STEIN, J. F., STOODLEY, C. J. (2006) *Neuroscience. An Introduction.* John Wiley and Sons, Chichester
- TALAIRACH, J., TOURNOUX, P. (1988). *A Stereotactic Co-Planar Atlas of the Human Brain.* Stuttgart: Georg Thieme Verlag

- THULBORN, K., CARPENTER, P., JUST, M. (1999). Plasticity of Language-Related Brain Function During Recovery from Stroke. *Stroke* 30 (4): 749-754
- WARBURTON, E, PRICE, C., SWINBURN, K., WISE, R. (1999). Mechanisms of recovery from aphasia: Evidence from positron emission tomography studies. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 66: 155-161
- WEILLER, C., ISENSEE, C., RIJNTJES, M., HUBER, W., MÜLLER, S., BIER, D., DUTSCHKA, K., WOODS, R., NOTH, J., DIENER, H. (1995). Recovery from Wernicke's Aphasia: A Positron Emission Tomographic Study. *Annals of Neurology* 37 (6): 723-732
- WERNICKE, C. (1874). *Der aphasische Symptomenkomplex. Eine psychologische Studie auf anatomischer Basis.* Breslau: Cohn und Weigert
- WILDGRUBER, D., ACKERMANN, H., GRODD, W. (2001). Differential Contribution of Motor Cortex, Basal Ganglia, and Cerebellum to Speech Motor Control: Effects of Syllable Repetition Rate Evaluated by fMRI. *NeuroImage* 13: 101-109
- VAN OERS, C., VINK, M, VAN ZANDVOORT, M., VAN DER WORP, H., DE HAAN, E., JAAP KAPPELLE, L., RAMSEY, N., DIJKHUIZEN, R. (2010). Contribution of the left and right inferior frontal gyrus in recovery from aphasia. A functional MRI study in stroke patients with preserved hemodynamic responsiveness. *NeuroImage* 49: 885-893

## 8. ANHANG

### Aufklärungsbogen

Prof. Dr. med. N. Hosten  
Geschäftsf. Direktor des Instituts für Diagnostische Radiologie und Neuroradiologie  
Universitätsklinikum Greifswald der Ernst-Moritz-Arndt-Universität  
Anstalt öffentlichen Rechts  
Ferdinand-Sauerbruch-Straße  
17489 Greifswald

### **Funktionelle Kernspintomographie (fMRT)**

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

mit der funktionellen Kernspintomographie ist es möglich, neuronale Arbeits- und Denkvorgänge des Gehirns darzustellen. Hierzu werden keine Röntgenstrahlen benötigt. Die Bildgebung erfolgt in einem Magnetfeld, in dem mittels elektromagnetischer Felder Signale erzeugt werden können, die von einer Antenne (Spule) aufgefangen und am Computer zu einem Bild verarbeitet werden.

Das Magnetfeld an sich und die Untersuchung sind völlig unschädlich.

#### **Ablauf der Untersuchung:**

Während der Untersuchung liegen Sie auf einer Liege im zu beiden Seiten offenen Kernspintomographen. Ihr Kopf liegt dabei zusätzlich in einer speziellen Kopfspule. Das Magnetresonanzgerät wird während der Untersuchung laute Klopfgeräusche erzeugen. Für die Qualität der Aufnahmen ist es sehr wichtig, dass Sie **ruhig liegen** und möglichst jede Bewegung vermeiden.

Während der Untersuchung, die etwa 30-60 Minuten dauern wird, werden Sie aufgefordert verschiedene sprachliche Aufgaben durchzuführen, die Ihnen vorher ausführlich erklärt und gezeigt werden.

Prof. Dr. med. N. Hosten  
Geschäftsf. Direktor des Instituts für Diagnostische Radiologie und Neuroradiologie  
Universitätsklinikum Greifswald der Ernst-Moritz-Arndt-Universität  
Anstalt öffentlichen Rechts  
Ferdinand-Sauerbruch-Straße  
17489 Greifswald

### **Einverständniserklärung für die Teilnahme an einer Studie**

Patient (Name, Vorname): \_\_\_\_\_

Geburtsdatum: \_\_\_\_\_

Titel der Studie: Funktionelle Magnetresonanztomographie zur  
Untersuchung von Sprachverarbeitungsprozessen bei Aphasie

Meine Teilnahme an der Studie ist freiwillig, und ich kann jederzeit - auch ohne Angabe von Gründen - die Teilnahme an der Studie beenden, ohne dass mir dadurch Nachteile entstehen. Während meiner Teilnahme werde ich mich an die Anordnungen der Ärzte halten.

Ich bin damit einverstanden, dass die im Rahmen der Untersuchung erhobenen Daten zur wissenschaftlichen Auswertung in anonymisierter Form verwendet werden dürfen. Weiterhin bin ich damit einverstanden, dass meine personengebundenen Daten zur Qualitätskontrolle und Überwachung der klinischen Prüfung durch autorisierte Mitarbeiter des Auftraggebers und der zuständigen Überwachungsbehörden eingesehen werden dürfen.

Ich erkläre mich bereit, zu den o.g. Bedingungen an der Studie teilzunehmen.

Greifswald, den

\_\_\_\_\_  
Unterschrift des Patienten bzw. des gesetzl. Vertreters

Prof. Dr. med. N. Hosten  
Geschäftsf. Direktor des Instituts für Diagnostische Radiologie und Neuroradiologie  
Universitätsklinikum Greifswald der Ernst-Moritz-Arndt-Universität  
Anstalt öffentlichen Rechts  
Ferdinand-Sauerbruch-Straße  
17489 Greifswald

### Fragebogen für Patienten mit Sprachstörung (Aphasie)

Die folgenden Angaben sind der Patientenakte zu entnehmen sowie durch den Untersucher beim Patienten bzw. Betreuer zu erfragen.

Name, Vorname: \_\_\_\_\_

Geburtsdatum: \_\_\_/\_\_\_/19\_\_\_, Untersuchungsdatum (fMRT): \_\_\_/\_\_\_/200\_\_

Neurologischer Befund: \_\_\_\_\_

Weitere Diagnosen: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Aphasie seit: \_\_\_\_\_

Ergebnis der AAT-Untersuchung vom \_\_\_/\_\_\_/200\_\_

- Broca-Aphasie
- Wernicke-Aphasie
- amnestische Aphasie
- Globale Aphasie
- nicht-klassifizierbare Aphasie

Ergebnis der AAT-Untersuchung vom \_\_\_/\_\_\_/200\_\_

- Broca-Aphasie
- Wernicke-Aphasie
- amnestische Aphasie
- Globale Aphasie
- nicht-klassifizierbare Aphasie

Sprachtherapie seit: \_\_\_\_ z.Zt. \_\_\_\_ x / Woche

Sprachtherapeutische Beurteilung vom \_\_\_\_/\_\_\_\_/200\_:

höchster schulischer Bildungsabschluss:

- kein Schulabschluss
- Hauptschule
- Mittlere Reife
- Abitur
- Fachschule
- Lehre
- Fachhochschule
- Hochschule

Bitte ankreuzen, welche Hand Sie für die unten genannten Tätigkeiten normalerweise benutzen:

Mit welcher Hand... (li. = links; re. = rechts)	Immer mit der li. Hand	Gewöhnlich mit der li. Hand	Gleich häufig re. oder li.	Gewöhnlich mit der re. Hand	Immer mit der re. Hand
...schreiben Sie einen Brief?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
...malen Sie?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
...werfen Sie einen Ball?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
...halten Sie eine Schere beim Schneiden?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
...halten Sie die Zahnbürste beim Zähneputzen?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
...halten Sie ein Streichholz beim Anzünden?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
...halten Sie ein Brotmesser?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
...halten Sie beim Kehren das obere Ende des Besenstiels?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
...halten Sie einen Löffel beim Essen?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
...schrauben Sie den Deckel einer Dose auf?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Händigkeit: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. med. N. Hosten  
 Geschäftsf.. Direktor des Instituts für Diagnostische Radiologie und Neuroradiologie  
 Universitätsklinikum Greifswald der Ernst-Moritz-Arndt-Universität  
 Anstalt öffentlichen Rechts  
 Ferdinand-Sauerbruch-Straße  
 17489 Greifswald

**Fragebogen für Probanden**

Name, Vorname: \_\_\_\_\_

Geburtsdatum: \_\_\_/\_\_\_/19\_\_\_, Untersuchungsdatum (fMRT): \_\_\_/\_\_\_/200\_

höchster schulischer Bildungsabschluss:

- kein Schulabschluss
- Hauptschule
- Mittlere Reife
- Abitur
- Fachschule
- Lehre
- Fachhochschule
- Hochschule

Bitte ankreuzen, welche Hand Sie für die unten genannten Tätigkeiten normalerweise benutzen:

Mit welcher Hand... (li. = links; re. = rechts)	Immer mit der li. Hand	Gewöhnlich mit der li. Hand	Gleich häufig re. oder li.	Gewöhnlich mit der re. Hand	Immer mit der re. Hand
...schreiben Sie einen Brief?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
...malen Sie?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
...werfen Sie einen Ball?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
...halten Sie eine Schere beim Schneiden?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
...halten Sie die Zahnbürste beim Zähneputzen?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
...halten Sie ein Streichholz beim Anzünden?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
...halten Sie ein Brotmesser?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
...halten Sie beim Kehren das obere Ende des Besenstiels?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
...halten Sie einen Löffel beim Essen?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
...schrauben Sie den Deckel einer Dose auf?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Händigkeit : \_\_\_\_\_

### **Eidesstattliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation selbständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe.

Die Dissertation ist bisher keiner anderen Fakultät vorgelegt worden.

Ich erkläre, dass ich bisher kein Promotionsverfahren erfolglos beendet habe und dass eine Aberkennung eines bereits erworbenen Doktorgrades nicht vorliegt.

Datum

Unterschrift



## Lebenslauf

Silke Kristina Neumann

Eisenacher Str. 115

10777 Berlin

### **P e r s ö n l i c h e   A n g a b e n**

Familienstand:       ledig

Staatsangehörigkeit: deutsch

Geburtsdatum:       10.05.1974

Geburtsort:           Berlin

### **S c h u l a u s b i l d u n g**

1980 - 1986           Johannes-Tews-Grundschule, Berlin-Zehlendorf

1986 - 1993           Werner-von-Siemens-Oberschule (Gymnasium),  
Berlin-Zehlendorf, Abschluss Abitur

### **S t u d i u m**

1993 - 1998           Studium der Patholinguistik an der Universität Potsdam, Abschluss  
Diplom. Diplomarbeit: „Erstellung einer Testbatterie zur  
Untersuchung wortartenspezifischer Differenzen beim Benennen -  
unter besonderer Berücksichtigung nominaler Subkategorien“

1999 - 2005           Studium der Humanmedizin an der Ernst-Moritz-Arndt-Universität  
Greifswald, Abschluss Staatsexamen

### **b e r u f l i c h e   T ä t i g k e i t**

1998 - 1999           Sprachtherapeutin im Neurologischen Rehabilitationszentrum  
Greifswald

seit Januar 2006     Assistenzärztin im Sankt Gertrauden Krankenhaus Berlin,  
Abteilung für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde

### **S p r a c h k e n n t n i s s e**

- Englisch (Fremdsprachenzertifikat Stufe III: Englische Fachsprache der Medizin)
- Schwedisch (Fremdsprachenzertifikat Grundstufe)
- Französisch

### **s o n s t i g e s**

- Mitglied im Verband für Patholinguistik (vpl)
- Mitglied im Deutschen Bundesverband der akademischen Sprachtherapeuten (dbs)