

Aus dem Institut für Neuroradiologie
(Direktor: Prof. Dr. med. Olav Jansen)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**PARADIGMENVERGLEICH ZUR PRÄOPERATIVEN
DARSTELLUNG DER ELOQUENTEN SPRACHAREALE UND
SRACHLATERALISIERUNG MITTELS fMRT**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

ZAHRA GHOBADI

aus Teheran

Kiel 2010

1. Berichterstatter:

Professor Dr. Jansen

2. Berichterstatter:

Privat-Dozent Dr. Nabavi

Tag der mündlichen Prüfung:

16.05.2011

Zum Druck genehmigt, Kiel,

16.05.2011

gez. Professor Dr. Dr. Held-Feindt

(Vorsitzende der Prüfungskommission)

Meinen lieben Eltern
als Dank für all das,
was sie mir ermöglicht haben.

I Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung

1.1	Anatomie und Funktion der sprachrelevanten Areale	1
1.1.1	Historischer Rückblick	1
1.1.2	Das Verständnis von Sprache in der Neuzeit	1
1.2	Moderne Techniken zur Lokalisation sprachrelevanter Hirnareale	3
1.3	Physikalische und physiologische Grundlagen der fMRT	4
1.3.1	Magnetische Eigenschaften und Suszeptibilität	5
1.3.2	Der BOLD-Effekt	6
1.4	Fragestellung der Studie	8

2. Material und Methodik

2.1.	Paradigmen	9
2.2.	Voruntersuchungen	13
2.2.1	Probanden	13
2.2.2	Tests	13
2.3	Versuchsablauf der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT)	15
2.4	Bilddatenaufnahme	17
2.5	Datenauswertung	17
2.5.1	Vorverarbeitung der EPI- Datensätze	17
2.5.2	Verarbeitung der anatomischen Daten	19
2.6	Statistik	20
2.6.1	Statistische Auswertung der temporo-parietalen Sprachareale	20
2.6.2	Statistische Auswertung der frontalen Sprachareale	21

3. Ergebnisse

3.1	Ergebnisse der statistischen Auswertung	22
3.2	Ergebnisse für die temporo-parietalen Sprachareale	23
3.3	Ergebnisse für die frontalen Sprachareale	24

3.4	Lateralitätsindex	28
4. Diskussion		
4.1	Bedeutung des präoperativen Einsatzes der fMRT	30
4.2	Vergleich der fMRT mit modernen Techniken zur Lokalisation sprachrelevanter Hirnareale	31
4.3	Arbeitsprotokoll zur Aktivierung der eloquenten Sprachareale	32
5. Zusammenfassung		
6. Literaturverzeichnis		
7. Anhang		
7.1	Voruntersuchungen: Wörter versus Pseudowörter, mündlich	46
7.2	Voruntersuchungen: Wörter versus Pseudowörter, schriftlich	47
7.3	Voruntersuchungen: Sätze mit semantischem Bruch, mündlich	49
7.4	Voruntersuchungen: Sätze mit semantischem Bruch, schriftlich	50
7.5	Händigkeitstest	52
7.6	Tabellen und Abbildungsverzeichnis	53
8. Danksagung		
9. Lebenslauf		

II Abkürzungsverzeichnis

BOLD	blood oxygenation level dependent
CBF	cerebral blood flow
CBV	cerebral blood volume
IFIS	Integrated Functional Imaging System
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
PET	Positronen-Emissionen-Tomographie
<i>ROI</i>	<i>region of interest</i>
SPM	statistical parametric mapping
TR	time to repeat

1. Einleitung

1.1 Anatomie und Funktion der sprachrelevanten Areale

1.1.1 Historischer Rückblick

Die sprachrelevanten Areale des Gehirns befinden sich bei den meisten Menschen in der zur dominanten Hand kontralateral gelegenen Hemisphäre. Jedoch werden affektive Anteile des Sprachverständnisses und der Sprachverarbeitung auch von der nicht-sprachdominanten Hemisphäre generiert. Historisch werden die wichtigsten Sprachzentren beschrieben an der Basis des linken Frontallappens (Broca-Region, Brodmann-Area 44), das als motorisches Sprachgebiet angesehen wird, und im posterioren Anteil des Temporallappens, im Übergangsbereich zum Parietallappen (Wernicke-Region, Brodmann-Area 22), das als sensorisches Sprachgebiet gilt. 1861 beschrieb Paul Broca zwei Patienten, bei denen er autoptisch eine umschriebene Destruktion im hinteren Drittel der 2. und 3. Frontalwindung links nachweisen konnte. Er machte die pathologischen Befunde für den Sprachverlust der Patienten verantwortlich (Hubert et al., 2000; Broca P., 1863). Das Wernicke-Areal wurde im Jahr 1874 nach einer postmortalen Studie im Bereich des Gyrus temporalis posterior superior durch Wernicke beschrieben (C. J. Price et al., 2000; Wernicke C., 1874).

1.1.2 Das Verständnis von Sprache in der Neuzeit

Das Wernicke-Areal gilt als klassisches Sprachareal zur Verarbeitung lexikalischer und semantischer Aspekte der Sprache, während das Broca-Areal unter anderem der Sprachproduktion dient und analog zum Wernicke-Areal auch modalitätsunabhängige Funktionen besitzt (Poizner et al., 1990). Es wäre jedoch falsch zu glauben, dass sich die Sprachproduktion und das Sprachverständnis auf diese zwei Areale beschränken würden. Die Sprachproduktion und das Sprachverständnis basieren auf synchronisierter Aktivität in ausgedehnten neuronalen Netzwerken zwischen unterschiedlichen Regionen der Hirnrinde und subkortikalen Kerngebieten in reziproker Weise (Hubert et al., 2000). Im Rahmen verschiedener Studien konnte gezeigt werden, dass weitere Hirnareale für das Sprachverständnis von großer Bedeutung sind. Nicht selten führen Paradigmen für

die eloquenten Sprachareale im temporo-parietalen Lappen zur Mitaktivierung von benachbarten Regionen wie dem Gyrus supramarginalis (Brodmann-Area 40), Gyrus angularis (Brodmann–Area 39) oder dem Gyrus temporalis medius (Brodmann-Area 37) (Prothmann et al., 2005; Price et al., 2000). Dies macht die Komplexität der Sprachgenerierung und des Sprachverständnisses deutlich.

Durch Schädigung oder Ausfall der oben genannte Areale kann es zum klinischen Bild der Wernicke-Aphasie kommen (Hubert et al., 2000). Es wird angenommen, dass das Wernicke- Areal besonders für das Wortverständnis und den Satzbau von Bedeutung ist, da bei einer Wernicke-Aphasie die Sprachfunktion und Prosodie (Sprachmelodie und –rhythmus) erhalten sind, jedoch schwere semantische Paraphasien und schwere Störungen des Sprachverständnisses vorliegen. Die Spontansprache ist zwar flüssig, jedoch sinnentleert. In Extremfällen kann die Sprachproduktion so stark durch Paraphasien und Neologien (Wortneuschöpfungen) beeinträchtigt sein, dass sie nicht mehr verständlich ist. Von Jargon-Aphasie spricht man, wenn bei flüssiger Sprachproduktion semantische und / oder phonematische Paraphasien in sinnloser Folge auftreten.

Eine Broca–Aphasie kann sowohl durch Läsionen des unteren Gyrus frontalis (Brodmann- Area 44, 45), als auch durch Schädigung der umliegenden frontalen Bezirke (Brodmann-Area 46, 47 und 9) oder bei Läsionen im Bereich des Nucleus caudatus und des Putamen entstehen. Bei dieser Form der Aphasie ist die Sprachproduktion stark eingeschränkt bis komplett fehlend. Bei leichteren Formen sind das Wortverständnis sowie die Fähigkeit zur Benennung von Objekten weitestgehend ungestört, der Satzbau ist jedoch fehlerhaft. Somit liegt ein Para- bzw. Agrammatismus vor. Weiterhin treten phonematische Paraphasien auf. Diese führen zu Lautverwechslung bzw. fehlerhafter Anordnung von Lauten innerhalb eines Wortes, z. B. „Schatte“ statt „Tasche“.

Viele sogenannte Broca-Aphasiker weisen jedoch auch Defekte im semantisch-lexikalischen Bereich auf, was darauf hinweist, dass psychische Subsysteme domänenübergreifend und für die Minderleistung mitverantwortlich sind (Hubert et al., 2000).

Ätiopathologisch sind Schlaganfälle die häufigste Ursache einer Sprachstörung, gefolgt von Hirntraumen, -tumoren und Enzephalitiden. Ein paroxysmaler Sprachverlust (*speech arrest*) oder dysphasische Symptome können zu Beginn bzw. im Verlauf fokaler epileptischer Anfälle auftreten. Das Auftreten von Aphasien bzw. generelle Sprachstörungen bei Hirntumorpatienten könnten reduziert werden, wenn die Tumoren früh diagnostiziert und schonend ohne Läsionierung der Sprachareale entfernt werden könnten.

1.2 Moderne Techniken zur Lokalisation sprachrelevanter Hirnareale

Im Folgenden sollen einige Methoden kurz erläutert werden:

Die **Positronen-Emissions-Tomographie** (PET) ist eine nuklearmedizinische Methode, welche unter anderem auch zur Lokalisation von sprachrelevanten Arealen sowie zur Darstellung von höheren Hirnfunktionen eingesetzt wird. Durch den vermehrten Blutfluss als Ausdruck einer gesteigerten Stoffwechselaktivität bei erhöhter Funktion der Nervenzellen kommt es zu einer Aktivitätssteigerung in entsprechend aktivierten Hirnarealen, welche durch die Koinzidenz-Detektion erfasst werden kann.

Das **intraoperative neurophysiologische Mapping** stellt eine invasive Methode zur Sprachlokalisierung dar. Die elektrische Stimulation kleiner Areale der operativ freigelegten Hirnoberfläche ist allerdings nur möglich, wenn sich die Patienten bei einer neurochirurgischen Operation im Bereich des Sprachkortex in Lokalanästhesie operieren lassen (sog. Wachoperation). Die Kortexareale werden mit wenigen mA stimuliert, während der Patient vorgegebene Begriffe wiederholt bzw. Gegenstände benennt. Ist das gereizte Areal zur Benennung des Objekts unverzichtbar, wird die Antwort fehlerhaft (Sinai et al., 2005; Hubert et al., 2000; Ojemann et al., 1991). Allerdings setzt diese Methode ein sehr hohes Maß an Patienten-*Compliance* voraus.

Weniger invasive Methoden zur selektiven und reversiblen Ausschaltung definierter Hirnareale ist die **Angiographie** mit dem **Wada-Test** (Ries et al., 2004; Lehericy et al., 2000; Zerrin et al., 1997).

Nach Lokalanästhesie und Punktion der A. femoralis wird ein Katheter zunächst in der einen und anschließend in der kontralateralen A. carotis interna platziert, und es werden 100-150 mg Phenobarbital intraarteriell verabreicht. Während der Wirkung des Medikaments werden verschiedene neuropsychologische Tests durchgeführt, um herauszufinden, welche Aufgaben von der kontralateralen Hemisphäre gelöst werden können. Bei dem superselektiven Wada-Test werden mit dem Mikrokatheter einzelne Hirngefäße sondiert und kleinere Hirnareale selektiv medikamentös ausgeschaltet (Hubert et al., 2000).

Als vierte Methode zur Lokalisation eloquenter Hirnareale kommt die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) in Frage.

Die Durchführung der fMRT zur Darstellung der eloquenten Sprachareale erfordert den Einsatz von Paradigmen, welche eine Aktivierung der Areale mit kognitiver Funktion bewirken. Paradigmen, welche eine lexikalisch-semantische Verarbeitung voraussetzen, eignen sich besonders gut zur Darstellung der temporo-parietalen Sprachareale, wie z.B. „Sätze mit semantischem Bruch“, „Verben bilden“ oder die phonologische Beurteilung akustisch präsentierter Pseudowörter durch die Probanden (Prothmann et al., 2005; Baumgaertner et al., 2002; Kircher et al., 2001; Démonet et al., 1992).

Die frontalen Sprachareale werden besonders gut aktiviert, wenn Paradigmen phonologisch verarbeitet werden, wie z.B. „Wörter generieren“ (Zerrin et al., 1998; Cuenod et al., 1995; Démonet et al., 1992).

Als Ruhebedingung für alle Sprachparadigmen sind akustische Stimuli besonders geeignet.

1.3 Physikalische und physiologische Grundlagen der fMRT

Durch die Entwicklung neuer bildgebender Verfahren wurde es möglich, nicht-invasiv Daten über die Lokalisation funktionell relevanter Kortexareale wie z.B. dem motorischen Kortex zu gewinnen. Besonders die fMRT ist geeignet, funktionelle Hirnareale mit hoher räumlicher Auflösung von ca. 2-3 mm zu lokalisieren (Benson et

al., 1999; Ugurbil et al., 1999; Howsemann et al., 1999, Price et al., 1996; Binder et al., 1996; Gelderen et al., 1995; Kwong et al., 1992).

Die fMRT kombiniert detaillierte anatomische Informationen mit physiologischen Informationen der zerebralen Hämodynamik vor und nach kognitiver Aktivität, basierend auf der Signalveränderung durch unterschiedliche Oxygenierungsgrade des Hämoglobins (Ogawa et al., 1992, 1990). Durch diese Art der Bildgebung ist es möglich, anatomische und funktionelle Aufnahmen gemeinsam zu gewinnen.

1.3.1 Magnetische Eigenschaften und Suszeptibilität

Allgemein werden die magnetischen Atomeigenschaften in Para- und Diamagnetismus eingeteilt. Sie unterscheiden sich in ihrer magnetischen Suszeptibilität χ . Ist die magnetische Suszeptibilität χ positiv ($\chi > 0$), so ist die Substanz paramagnetisch, ist die Suszeptibilität negativ ($\chi < 0$), ist die Substanz diamagnetisch. Paramagnetische Eigenschaften kommen vor allem in Atomen mit ungepaarten Hüllenelektronen vor, z. B. bei Methämoglobin und Abbauprodukten des Hämoglobins.

Im Gegensatz dazu ist der Diamagnetismus eine generelle Eigenschaft vieler Atome. Wasser ist von den im Körper vorkommenden Substanzen am stärksten diamagnetisch. Die Suszeptibilität des Hirngewebes entspricht eher dem des sauerstoffangereicherten Blutes, so dass es zu einer Störung der magnetischen Flussdichte in der Umgebung von Gefäßen mit sauerstoffarmem Blut kommt (Ugurbil et al., 1999; Buxton et al., 1998).

Die Unterschiede der Suszeptibilität einzelner Gewebe sind an ihren Grenzflächen besonders ausgeprägt und erzeugen dort Gradientenfelder mit resultierender Spindephasierung, einer Abnahme der Magnetisierung und damit letztlich Signalauslöschung, insbesondere bei hohen Differenzen der Suszeptibilität beider Gewebe. Dieses Phänomen wird genutzt, um eine kontrastreiche und somit anatomisch wirklichkeitsnahe Bildgebung zu erzeugen (Ulmer et al., 2003; Klose et al., 1999).

1.3.2 Der *BOLD*-Effekt

Der *Blood Oxygenation Level Dependent (BOLD)*-Effekt basiert auf den paramagnetischen Eigenschaften des desoxygenierten Hämoglobins im Gegensatz zum diamagnetischen Oxyhämoglobin (Ogawa et al., 1992, 1990). Der Kontrast beruht auf der unterschiedlichen magnetischen Suszeptibilität im Blut im Vergleich zum umgebenden Gewebe. Das paramagnetische Desoxyhämoglobin stört das Magnetfeld und führt somit zu einem Abfall des Signals in Suszeptibilität (T_2^*)-gewichteten MRT-Aufnahmen, während das Oxyhämoglobin magnetisch neutral ist (Prothmann et al., 2005; R. Binder et al., 1996; Kim et al., 1994; Turner et al., 1993; Ogawa et al., 1992).

Die Signalveränderung in T_2^* -Aufnahmen spiegelt das Zusammenspiel zwischen zerebralem Blutfluss (*cerebral blood flow – CBF*), zerebralem Blutvolumen (*cerebral blood volume - CBV*) und dem Sauerstoffgehalt des Blutes wider (Kwong et al., 1992). Eine Signalverminderung in der T_2^* -gewichteten MRT basiert auf einer Zunahme der Inhomogenität im Magnetfeld, wenn z.B. die Konzentration des paramagnetischen Desoxyhämoglobin zunimmt.

Nach kortikaler Stimulation kommt es hingegen zu einer Signalanhebung in der T_2^* -gewichteten MRT, da die Konzentration von desoxygeniertem Hämoglobin im venösen System abnimmt. Dieses Phänomen beruht darauf, dass nach kortikaler Aktivierung die Zunahme des *CBF* die *CBV*-Veränderungen um das 2- bis 4-fache übersteigt, während die Sauerstoffextraktion aus dem Blut nur um 3 bis 5 Prozent ansteigt. Damit sinkt die Gesamtkonzentration von Desoxyhämoglobin nach kortikaler Stimulation (Howseman et al., 1999; Ugurbil et al., 1999; Buxton et al., 1998; Frahm et al., 1996; Kwong et al., 1992; Fox et al., 1986).

Die hämodynamischen Veränderungen können wie folgt erklärt werden: Bei einer Erhöhung des neuronalen Aktivitätszustandes bzw. Stimulation und höherer Stoffwechselrate kommt es mittels lokal vasoaktiv wirksamer Faktoren zu einer deutlich überproportionalen Zunahme der lokalen Durchblutung und hiermit zu einer höheren Konzentration an oxygeniertem Hämoglobin im Vergleich zum Sauerstoffverbrauch der aktivierten Neurone. Dies wiederum führt auch zu einem Anstieg der Oxygenierung des Hämoglobins im venösen Blut der aktiven Hirnareale

und kann aufgrund der magnetischen Eigenschaften des Hämoglobins in der fMRT erfasst werden (Stippich et al., 2007; Howseman et al., 1999; Klose et al., 1999; Ugurbil et al. 1999).

Dabei ist zu beachten, dass mit der fMRT nur die Signaländerung bei wechselndem Reiz, nicht aber ein absolutes Signalniveau bei konstant bleibendem Reiz erfasst werden kann (Klose et al., 1999).

Als T2*-gewichtete Sequenzen stehen zum Nachweis des *BOLD*-Kontrastes Gradientenecho-Sequenzen (Ogawa et al., 1992; Turner et al., 1993) oder Echo-Planar-Sequenzen zur Verfügung (Kwong et al., 1992; Bandettini et al., 1992). EPI-Sequenzen haben den Vorteil, dass die Datenaufnahme besonders schnell ist. Für ein einzelnes Schichtbild wird eine Repetitionszeit (*time to repeat, TR*) mit weniger als 100 ms und für 20-40 Schichten eine *TR* von 2000-4000 ms benötigt. Hierdurch wird u. a. die Sensitivität gegenüber Bewegungen vermindert (Klose et al., 1999). Diese Sequenz wird vorzugsweise verwendet, wenn der zeitliche Verlauf des Signals an einem ausgewählten Ort beurteilt werden soll.

1.4 Fragestellung der Studie

Im Institut für Neuroradiologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel, wurden über mehrere Jahre drei verschiedene Paradigmen zur nicht-invasiven Aktivierung des Wernicke-Areals verwendet. Mit diesen konnte jedoch keine stetige Aktivierung des Wernicke-Areals erzielt werden.

Um das Wernicke-Areal mittels fMRT darzustellen, eignen sich besonders gut Aufgaben, die eine lexikalisch-semantische Verarbeitung des präsentierten Wortmaterials verlangen. Ebenfalls können semantische Generierungsaufgaben, so genannte semantische *verbal fluency*-Aufgaben, verwendet werden.

Ziel dieser Studie ist es, zehn verschiedene Paradigmen mit phonologischen und semantischen Aktivierungsmustern hinsichtlich ihrer Eignung zur Aktivierung der eloquenten Sprachareale- und zur Bestimmung der Sprachlateralisierung zu testen. Des Weiteren werden die Modalitäten akustisch und visuell miteinander verglichen und bezüglich ihrer Aussagekraft zur Sprachlokalisation verglichen.

2 Material und Methodik

Um das Ziel dieser Studie - die Zusammenstellung eines Arbeitsprotokolls zur nicht-invasiven Darstellung der eloquenten Sprachareale - zu erreichen, wurden verschiedene Paradigmen an gesunden Probanden mittels fMRT-Untersuchungen getestet. Die fMRT-Untersuchungen wurden im Institut für Neuroradiologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel durchgeführt. Die fMRT-Studie zur nicht-invasiven Lokalisation kortikaler Areale wurde zuvor von der Ethik-Kommission der medizinischen Fakultät der CAU Kiel genehmigt (AZ 154/08). Nach ausführlicher Aufklärung willigten die Probanden mündlich und schriftlich ein, an der Studie teilzunehmen.

2.1 Paradigmen

Um die eloquenten Sprachareale optimal zu aktivieren, wurden verschiedene Tests eingesetzt, die im Folgenden erläutert werden. Alle Paradigmen wurden zum Teil visuell über einen Bildschirm und zum Teil akustisch über einen Kopfhörer präsentiert. Jedes Paradigma dauerte insgesamt 6 Minuten und 12 Sekunden, wobei sich Aktivierungs- und Ruheblöcke abwechselten. Jeder Block dauerte 30 Sekunden. Bislang wurden die Paradigmen „Wörter bilden“, „Verben generieren“ und „Wortgruppen“ in der klinischen Routine verwendet. Diese Paradigmen wurden bisher nur visuell präsentiert und besaßen gleiches Design und Blocklänge, allerdings ein anderes optisches Erscheinungsbild. Es bestehen auch Unterschiede in Bezug auf die MR-Parameter wie Softton, Matrix und Schichtanzahl.

Tab. 1. fMRT-Paradigmen

Wörter bilden visuell/- akustisch (WB): Ein Buchstabe wurde angezeigt; so viele Substantive wie möglich sollten mit diesem als Anfangsbuchstabe gebildet werden.

Verben bilden visuell/- akustisch (VB): Ein Substantiv wurde präsentiert. Das dazu passende Verb sollte gebildet werden.

Wortgruppen visuell/- akustisch (WG): Ein Oberbegriff wurde präsentiert; so viele dazu passende Substantive wie möglich sollten gebildet werden.

Semantischer Bruch visuell/- akustisch (SB): Ein Satz mit korrektem Inhalt oder mit semantischem Bruch wurde präsentiert. Der Proband musste entscheiden, ob der Satz richtig oder falsch ist.

Pseudowörter visuell/- akustisch (PW): Ein Wort oder ein Pseudowort wurde präsentiert. Der Proband musste entscheiden, ob das Wort richtig oder falsch ist.

Die Paradigmen werden im Folgenden erläutert:

Wörter bilden akustisch, Wörter bilden visuell:

Bei diesem Paradigma wurden einzelne Buchstaben präsentiert und die Probanden aufgefordert, innerhalb der angegebenen Zeit so viele Substantive wie möglich mit dem gleichen Anfangsbuchstaben zu bilden (Beispiel: A = Auto, Aula, Ananas, usw.). Es wurden insgesamt 9 Buchstaben im Abstand von jeweils 10 Sekunden präsentiert. Die Buchstaben besaßen annähernd die gleiche Häufigkeit in der deutschen Sprache. Aus diesem Grund wurden die Buchstaben x, y, und z nicht angewandt. Aufgrund akustischer Unsicherheiten bei der Präsentation einzelner Silben wurden die Buchstaben sowohl akustisch als auch visuell wie folgt angegeben: L wie Ludwig, M wie Martina usw.

Verben bilden akustisch, Verben bilden visuell:

Während dieses Tests wurden Substantive für 2 Sekunden präsentiert. Die Probanden sollten das passende Verb zum jeweiligen Substantiv bilden (Bsp.: Luft: atmen, Bus: fahren, usw.). Die akustisch präsentierten Wörter hatten eine Häufigkeit von 110,81/ Mio. in der deutschen Sprache, während die visuell präsentierten Wörter eine Häufigkeit von 111,97/ Mio. besaßen. Insgesamt wurden 30 Substantive präsentiert. Die verwendeten Substantive wurden mittels der Celex-Datenbank aus gesucht (*Radboud University of Nijmegen, The Netherlands, <http://www.ru.nl/celex>, last access January 18th, 2009*).

Wortgruppentest akustisch, Wortgruppentest visuell:

Bei diesem Paradigma sollten die Probanden nach Präsentation von Oberbegriffen dazu passende Substantive bilden (Bsp.: Möbel: Stuhl, Tisch, Bett usw.). Ein Stimulus dauerte 10 Sekunden, und die Probanden wurden aufgefordert so viele Substantive wie möglich zu bilden. Insgesamt wurden 18 Oberbegriffe präsentiert.

Pseudowörter akustisch, Pseudowörter visuell:

Hierbei wurden 30 Wörter und Pseudowörter, welche im Vorfeld validiert wurden, den Probanden präsentiert. Ihre Aufgabe bestand darin, zwischen echten Wörtern und Pseudowörtern zu unterscheiden, z. B. EULE als richtiges Wort und XULIOP als Pseudowort. Dabei sollten die Probanden ihre Antworten über zwei MR-kompatible Taster in Form einer Computermaus bestätigen. Bei einer Trefferquote kleiner als 90% wurden diese Blöcke für den einzelnen Probanden aus der Auswertung ausgeschlossen.

Sätze mit semantischem Bruch akustisch / visuell:

Bei diesem letzten Paradigma wurden inhaltlich korrekte Sätze und Sätze mit semantischem Bruch zur Hälfte visuell und zur Hälfte akustisch präsentiert. Die Probanden wurden aufgefordert zwischen richtigen, sinnvollen Sätzen und unsinnigen Sätzen zu unterscheiden. Ihre Entscheidung bestätigten die Probanden mit einem Mausklick. Bei einer Trefferquote kleiner als 90% wurden diese Blöcke für den einzelnen Probanden aus der Auswertung ausgeschlossen. Insgesamt wurden 30 Sätze präsentiert.

Ruhebedingungen:

Um eine mögliche Überlagerung mit den Gyri temporales transversi sicher auszuschließen, wurden in der akustischen Ruhebedingung akustische Stimuli ohne semantische Bedeutung präsentiert. Es wurden jeweils zwei Töne unterschiedlicher Höhe vorgegeben, und die Aufgabe der Probanden bestand darin zu unterscheiden, ob der zweite Ton höher oder tiefer war als der erste. Diese Entscheidung sollte mit Hilfe des Mausklicks bestätigt werden. Während visueller Ruhebedingungen wurden auf dem Monitor Pfeilspitzen unterschiedlicher Länge und Richtung angezeigt. Der Proband wurde aufgefordert, die dazugehörige Maustaste zu drücken.

Tab.2 Ruhebedingungen

WB-A: Es wurden 2 Töne unterschiedlicher Höhe präsentiert. Der Proband sollte die linke Maustaste klicken, wenn der Ton absteigt bzw. die rechte Maustaste, wenn der Ton ansteigt.

WB-V: Es wurden blinkende Rauten (#) angezeigt. Sobald Pfeilspitzen (←) in unterschiedlicher Richtung angezeigt wurden, sollte die korrespondierende Maustaste gedrückt werden.

VB-A: Es wurden 2 Töne unterschiedlicher Höhe präsentiert. Der Proband sollte die linke Maustaste klicken, wenn der Ton absteigt bzw. die rechte Maustaste, wenn der Ton ansteigt.

VB-V: Eine Reihe von Rauten unterschiedlicher Länge (## ##### #) wurden angezeigt. Sobald Pfeilspitzen unterschiedlicher Länge (<--- <-----) angezeigt wurden, sollte die korrespondierende Maustaste gedrückt werden.

WG-A: siehe WB-A

WG-V: siehe WB-V

PW-A: siehe WB-A

PW-V: siehe WB-V

SB-A: siehe WB-A

SB-V: siehe WB-V

Abbildung 1 stellt schematisch einen Durchgang des Experiments dar.

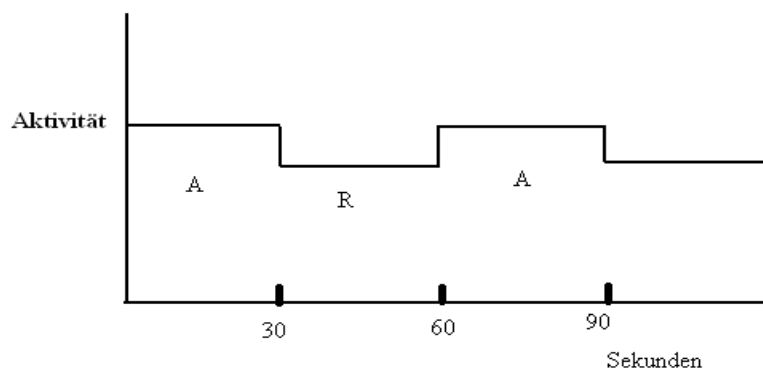


Abb.1 Diese Abbildung zeigt die schematischen Versuchsabläufe. „A“ steht für Aktivierungsphase, „R“ steht für Ruhephase.

2.2 Voruntersuchungen

2.2.1 Probanden

Vor Durchführung der Tests in der fMRT wurden einige der Paradigmen an 10 rechtshändigen Probanden deutscher Muttersprache im Alter von 21 bis 26 Jahren validiert.

Das durchschnittliche Alter lag bei 23 ± 2 Jahren. Die Probanden waren Medizinstudenten/innen an der Christian-Albrecht-Universität zu Kiel oder kamen aus dem privaten Umfeld der Autorin. Um einen annähernd einheitlichen Bildungsstand zu gewährleisten, galt die allgemeine Hochschulreife und ein anschließendes Studium als notwendiges Kriterium, um an dieser Studie teilnehmen zu können. Ausschlusskriterien für die Studie waren Schwerhörigkeit und neurologische Vorerkrankungen, die im Vorfeld der Tests durch eine kurze Anamnese ausgeschlossen wurden. Als zusätzliche Ausschlusskriterien galten eine Schwangerschaft und implantierte Herzschrittmacher bzw. Metallprothesen.

2.2.2 Tests

Die Paradigmen bezüglich „Wörter versus Pseudowörter“, „richtige Sätze versus Sätze mit semantischem Bruch“ und „Wörter bilden“ (siehe oben) wurden schon im Vorfeld an einer kleinen Probandengruppe getestet, um die Durchführbarkeit zu validieren. Die Tests wurden zur Hälfte mündlich und zur Hälfte schriftlich präsentiert, um den akustischen und visuellen Aspekt der Paradigmen zu evaluieren. Die mündlichen Tests wurden vorgelesen und die schriftlichen Tests in *Multiple-Choice*-Form abgefragt. Besonders wurde dabei auf eine ungestörte und ruhige äußere Atmosphäre Wert gelegt.

Im Vorfeld wurden 60 Pseudowörter und 60 echte Wörter gebildet, davon jeweils die Hälfte zwei- und die andere Hälfte dreisilbig. Die echten Wörter wurden mittels einer Internetdatenbank aus den 10.000 häufigsten Wörtern der deutschen Sprache ausgesucht (<http://wortschatz.uni-leipzig.de/html/wliste.html>).

Zur Erstellung der Pseudowörter wurden von echten Wörtern zwei Phoneme ausgetauscht; so wurde zum Beispiel aus Zebra das Wort Negra. Nachdem anhand einiger Beispiele das Prinzip erklärt wurde, sollten die Probanden zwischen echten Wörtern und Pseudowörtern unterscheiden. Für die endgültige Durchführung der fMRT wurden die Wörter bzw. Pseudowörter ausgesucht, welche durch 9 von 10 Probanden zutreffend als richtig bzw. falsch eingeordnet worden sind. Somit wurden 30 Pseudowörter und 30 Wörter ausgewählt.

Im nächsten Schritt wurden für das Paradigma „richtige Sätze versus Sätze mit semantischem Bruch“ jeweils 40 Sätze nach folgendem Muster in drei Kategorien erstellt:

- A) Sätze mit semantischem Bruch: z. B. der Friseur schneidet den Stein.
- B) Logische Sätze: z. B. der Friseur schneidet die Hecke.
- C) Richtige Sätze: z. B. der Friseur schneidet die Haare.

Die Sätze wurden im Anschluss zur Hälfte mündlich und zur Hälfte schriftlich validiert. Hierzu mussten die Vorprobanden zwischen richtig, logisch und falsch unterscheiden. Alle Aufgaben wurden den Probanden vor der Durchführung ausführlich erklärt und anhand von Beispielen geübt. Für die endgültigen Tests wurden diejenigen Sätze übernommen, die von 90% (9/10) als eindeutig richtig oder als Satz mit semantischem Bruch eingeordnet worden sind.

Als letztes Paradigma wurde der „Wortgruppentest“ validiert. Hierbei wurden die Probanden aufgefordert, innerhalb von 10 Sekunden für bestimmte Oberbegriffe so viele passende Wörter wie möglich zu bilden (Bsp.: Automarke: Audi, VW, BMW, usw.). Nach Auswertung der Ergebnisse wurden 18 Oberbegriffe selektiert.

Probanden

Für die Durchführung der Tests in der fMRT wurden 22 Probanden mit denselben Ein- und Ausschlusskriterien wie die Vorprobanden ausgesucht.

2.3 Versuchsablauf der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT)

Die Probanden dieser Studie wurden vor Versuchsbeginn über das Verfahren und die Studienziele aufgeklärt. An einem Computer wurden die Paradigmen erläutert und mehrere Beispiele vorgeführt. Nach Unterschreiben des Einwilligungsformulars fanden die Messungen statt. Die fMRT-Untersuchungen wurden an einem *Philips-Achieva* Kernspintomographen mit einer Feldstärke von 3 *Tesla* durchgeführt.

Die Probanden wurden im MRT möglichst komfortabel auf dem Rücken gelagert. Sie erhielten Kopfhörer, die zur Verständigung während des Versuchs und als Lärmschutz dienten. Über diese Kopfhörer erhielten die Probanden die Ansagen; allerdings war auch jederzeit eine Verständigung ihrerseits möglich. Der Kopf wurde mit Kissen in einer 8-Kanal-Sense-Kopfspule fixiert. Außerdem erhielten die Probanden eine Knierolle und einen Notrufschalter, der in Reichweite der Hand angebracht wurde. Nachdem die Versuchspersonen nochmals darauf hingewiesen worden waren, sich nicht zu bewegen, wurden die Messungen gestartet. Vor Beginn der Paradigmen wurde zuerst die Lautstärke individuell angepasst. Im Anschluss fand ein Probedurchgang zur Übung der Mausbedienung statt.

Die visuellen Paradigmen und die dazugehörigen Ruhebedingungen wurden mittels des *IFIS*-Stimulationssystems (*Integrated Functional Imaging System*) über einen *LCD*-Bildschirm mit einem Blickfeld von 15 Grad angezeigt. Die akustischen Paradigmen und die dazugehörigen Ruhebedingungen wurden mittels eines Audiosystems der Firma *MR conform GmbH* angesagt. Diese elektrodynamischen Kopfhörer sind speziell für den Einsatz in der MRT entwickelt. Alle Paradigmen wurden in einem pseudorandomisierten Modus abgespielt.

Dabei wurde beachtet, dass gleiche Aufgaben mit unterschiedlicher Modalität nicht hintereinander abgespielt wurden. Die verschiedenen Paradigmen wurden immer in einer Sitzung aber in zufälliger Reihenfolge durchgeführt, um eine Verzerrung der Ergebnisse durch Ermüdungs- oder Gewöhnungseffekte zu vermeiden.

Die Gesamtdauer der Datenerhebung betrug inklusive der anatomischen Sequenz 1 Stunde und 10 Minuten.

2.4 Bilddatenaufnahme

Die sprachrelevanten Hirnareale werden mittels *BOLD*-Kontrast durch die gesteigerte Hirnaktivität in dem jeweils stimulierten Areal und der damit einhergehenden überproportionalen Steigerung des Blutflusses im Vergleich zum Sauerstoffverbrauch lokalisiert. Als T2*-gewichtete Sequenzen stehen zum Nachweis des *BOLD*-Kontrastes Gradientenecho-Sequenzen (Ogawa et al., 1992; Turner et al., 1993) oder Echo-Planar-Sequenzen zur Verfügung (Kwong et al., 1992; Bandettini et al., 1992). Die im Experiment von uns benutzten Single-Shot-EPI-Sequenzen bieten den Vorteil der schnellen Datengewinnung bei befriedigender räumlicher Auflösung.

Während der Paradigmenphase wurden kontinuierlich alle 3 Sekunden T2*-gewichtete MRT-Bilder des gesamten Hirns aufgezeichnet. Die verwendete Single-Shot-EPI-Sequenz wies eine Echozeit von 35 ms, eine Repetitionszeit von 3000 ms, einen Flipwinkel von 90°, eine Bildmatrix von 76x75 und eine Pixelgröße von 3,03x3,07x3 mm auf. Jeder gewonnene Bilddatensatz, kurz *scan* genannt, bestand aus 35 Schichtaufnahmen mit einer Dicke von 3 mm pro Schicht und einem *gap* von 0,3 mm. Die Schichten waren parallel zu einer gedachten Linie zwischen der Commissura anterior und der Commissura posterior ausgerichtet. Das Gehirn wurde so vom Vertex bis zum Cerebellum abgebildet.

In jedem der oben beschriebenen zehn Paradigmen wurden bei fortlaufender Bilddatengewinnung 120 *scans* registriert, zwischen denen jeweils Pausen von 60 Sekunden Dauer lagen, die der Tomograph zur Vorbereitung für den nächsten Durchlauf benötigte.

An die Single-Shot-EPI-Sequenz während der Aufgaben schloss sich eine T1-gewichtete anatomische Aufnahme des Kopfes an (Echozeit 3,6 ms, Repetitionszeit 7,7 ms, Flipwinkel 8°, Voxel-Größe 1x1x1 mm, Schichtaufnahmen 120, Bildmatrix 224x224, TFE-Faktor 115). Im Anschluss wurde eine FLAIR-Sequenz aufgenommen (Echozeit 120 ms, Repetitionszeit 11000ms, Inversionszeit 2800 ms, Flipwinkel 90°, Voxel-Größe 0,96x1, 33x4 mm, Schichtaufnahmen 24, Bildmatrix 240x138). Hierbei hatten die Probanden keine Aufgabe zu erfüllen, sondern wurden aufgefordert, ruhig im Tomographen zu liegen.

2.5 Datenauswertung

Um die Hirnareale darstellen zu können, deren Signale wegen des *BOLD*-Effekts während der Aktivierungsphase ansteigen, waren eine Reihe von Arbeitsschritten notwendig, die hier dargestellt werden. Diese Schritte entsprechen dem üblichen Vorgehen bei fMRT-Studien auch für andere Fragestellungen.

Nach der Datengewinnung in dem Tomographen wurden die Rohdaten mit dem Programm „*MRicro*“ (<http://www.sph.sc.edu/comd/rorden/micro.html>) in das benötigte „*analyze*“-Format konvertiert. Die Auswertung der fMRT-Daten erfolgte mit der Software *SPM 5* (*Wellcome Department of Cognitive Neurology, London*).

Die Abkürzung *SPM* steht für „*statistical parametric mapping*“. Die pro Durchgang registrierten 120 Scans à 35 Schichten, die in Abständen von 3 Sekunden nacheinander entstanden, erfassten die aktiven Phasen und die Ruhephasen. Um die Daten auswerten zu können, war es nötig, die Verfälschungen durch kleine Kopfbewegungen durch weitere Bearbeitung der Daten soweit wie möglich zu reduzieren.

Die Artefakte bei diesen Messungen entstehen vor allem durch kleine Kopfbewegungen der Probanden sowie durch physiologische Bewegungen (Atmung, Pulsschlag, Schluckbewegung usw.). Weitere regionale Bildartefakte entstehen aufgrund von Suszeptibilitätsunterschieden, Flussartefakten in der Nähe großer Gefäße, sowie durch Systemrauschen aufgrund thermischen Rauschens.

2.5.1 Vorverarbeitung der EPI-Datensätze

Realignment

Vor Beginn der Messungen im Tomographen wurden die Probanden mehrmals darauf hingewiesen, Bewegungen zu vermeiden und ruhig zu liegen. Trotz der zusätzlichen Fixierung des Kopfes mittels Schaumstoff in der Kopfspule entstehen minimale Bewegungen des Schädels in den drei Raumrichtungen und um die drei

Rotationsachsen. Da solche Bewegungen die auftretenden Signaländerungen überlagern und die Zuordnung auftretender Signale zu definierten Hirnregionen unmöglich machen können, wurde durch Drehung und Kippung der Bilddaten um die oben genannten Achsen jeder nachfolgende Scan dem ersten Scan eines Experiments angepasst. Somit wurden die falsch positiven Ergebnisse im Vorfeld soweit wie möglich reduziert.

Glättung

Die räumliche Glättung der EPI-Bilder ist ein weiterer Schritt, der im Rahmen der *SPM*-Auswertung durchzuführen ist. Durch das sogenannte *smoothen* werden große Signalsprünge innerhalb der Datensätze eliminiert (geglättet). Ziel ist es dabei, das Signal-Rausch-Verhältnis zu verbessern. Dadurch können die echten Aktivierungen besser von Störsignalen abgegrenzt werden. Die Gewichtung der in der Glättung einbezogenen benachbarten Voxel wurde in dieser Studie mit 8 mm festgesetzt.

Datenauswertung mit *SPM*

Im nächsten Schritt wurde das statistische Model (Design-Matrix) erstellt, in das spezifische Informationen des Paradigmas, wie z.B. Anzahl der Bilder, Interscanninterval, Anzahl und Länge der *on/off*-Phasen und Anzahl der *trials* einfließen. Für die *SPM*-Auswertung werden Hochpass- und Tiefpassfilter benötigt, damit die Driftprozesse sich nicht auf die Statistik auswirken.

Als Hochpassfilter wird ein Filter bezeichnet, der lediglich Frequenzen, die oberhalb einer definierten Grenzfrequenz liegen, passieren lässt. Tiefere Frequenzen unterhalb der Grenzfrequenz, die zum Beispiel durch Atmung oder durch langsame Signalverschiebung aus technischen Gründen entstehen, was man als *drift* bezeichnet, werden entsprechend abgeschwächt. Der Tiefpassfilter eliminiert Störungen, die zum Beispiel durch das thermische Rauschen entstehen. Die Statistik basiert auf einer *voxel by voxel* t-/F-Test-Statistik., d. h. für jedes Voxel wird ein univarianter Standardtest auf Signifikanz durchgeführt.

In Abbildung 2 wird schematisch das Design der Paradigmen dargestellt, wobei sich die Ruhe- und Aktivitätsphasen abwechseln. Weiterhin werden schematisch die

gemessene Signalintensität zweier aktiver Bildpunkte und der daraus entstandene Signalanstieg entsprechend einer typischen *BOLD*-Antwort, die mit leichter Zeitverzögerung nach Beginn der Aufgabe einsetzt, dargestellt.

Hämodynamische *BOLD*-Antwortkurve

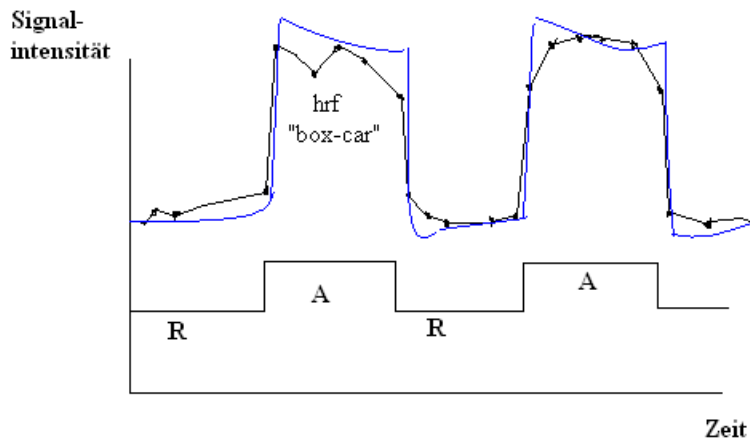


Abb.2: Hämodynamische Antwortkurve. Die Ruhephase R und die Aktivitätsphase A sind als Rechteckkurve gezeichnet. Schwarze Punkte und dunkle blaue Kurve zeigen die gemessene Signalintensität. Die hellblaue Kurve zeigt die „hemodynamic response function *hrf*, box-car“, welche mit der *BOLD*-Antwort korreliert.

2.5.2 Verarbeitung der anatomischen Daten

Während der Messung wurden neben den EPI-Bildern auch T1-Bilder aufgenommen. Hiermit war es zum einen möglich, die Probanden anatomisch zu beurteilen, des Weiteren waren die T1-Bilder notwendig, um die Aktivierungsareale auf den funktionellen EPI-Bildern definierten anatomischen Hirnarealen zuordnen zu können. Zuvor mussten die Daten bearbeitet werden.

Die T1-Daten wurden mittels „*MRICro*“ in das notwendige „*analyze*“-Format konvertiert, rotiert und neu gespeichert. Im nächsten Schritt wurden die Bilder im *SPM*-Programm gedreht und mit der Funktion „*coreg*“ an die EPI-Daten angepasst, um eine räumliche Übereinstimmung zu erreichen. Die coregistrierten T1-Bilder ließen sich als *overlay* auf die funktionellen Bilder projizieren, womit die aktivierten *cluster* anatomischen Arealen zugeordnet werden konnten. Dieser Schritt der Auswertung anhand der Suche nach den anatomisch bekannten Landmarken sowie Überlagerung mit den T1-Bildern wurde durch Neuroradiologen im Institut übernommen, da dieser Schritt genaueste neuroanatomische Kenntnisse voraussetzt.

Das Broca-Zentrum wurde à priori als eine *region of interest (ROI)* definiert, welche folgende Areale beinhaltet: Gyrus frontalis inferior (Brodmann-Area (BA) 44, 45), Gyrus frontalis medialis (BA 46), sowie die anteriore Inselregion. Das Wernicke-Zentrum wurde durch folgende Areale definiert: Gyrus temporalis superior (BA 42, 22), Gyrus temporalis medialis (BA 21), Gyrus supramarginalis (BA 40) sowie Gyrus angularis (BA 39). Aktivitäten, welche außerhalb dieser Bereiche zu finden waren, wurden aus der weiteren Analyse ausgeschlossen.

Die Clustergröße (Voxelzahl) und Clusterintensität (T-Wert) der Aktivitäten innerhalb der oben genannten Areale wurden bestimmt. Um eine hohe Sensitivität zu erreichen, überragten die *ROIs* die spracheloquenten Areale.

2.6 Statistik

Die Auswertung der statistischen Daten wurde für die Sprachzentren Wernicke und Broca separat durchgeführt. Aufgrund von zu starken Bewegungsartefakten konnten nur die Daten von 18 der anfänglich 22 Probanden ausgewertet werden.

2.6.1 Temporo-parietale Sprachareale

Deskriptive Statistik:

Zunächst wurden die zehn oben erläuterten Paradigmen bezüglich Mittelwert, Standardabweichung, Minimum und Maximum der aktivierten Voxel betrachtet.

Im nächsten Schritt wurde der Friedmann-Test, ein globaler Test, welcher als Suchtest fungiert, angewandt. Dies sollte zeigen, ob ein überzufälliger, systemischer Unterschied zwischen mindestens zwei der Paradigmen besteht.

Des Weiteren wurden die Werte in jedem gepaarten Satz von Daten vom kleinsten zum größten Wert sortiert. Eine statistische Signifikanz besteht, da $p < 0.0001$. Da die asymptotische Signifikanz $p < 0.0001$ ist, konnte im nächsten Schritt der *wilcoxon-wilcox*-Test angewandt werden. Mittels *wilcoxon-wilcox*-Test wurden multiple Vergleiche unter den Paradigmen durchgeführt, um festzustellen, welcher

Test die Sprachareale signifikant aktiviert hat. Hierbei wurde von Signifikanz gesprochen, wenn $p \leq 0.05$ war.

Der T-Test konnte nicht angewandt werden, da die Daten dieser Studie keine Normalverteilung darstellen.

2.6.2 Frontale Sprachareale

Deskriptive Statistik und Friedmann-Test:

Entsprechend der oben beschriebenen Schritte für das Wernicke-Zentrum wurden für das Broca-Areal der Mittelwert, die Standardabweichung und das Minimum und Maximum der aktivierten Voxel berechnet. Im nächsten Schritt wurde der Friedmann-Test angewandt, welcher eine asymptotische Signifikanz von $p < 0.0001$ zeigte.

Da die asymptotische Signifikanz < 0.0001 ist, konnte im nächsten Schritt der *wilcoxon-wilcox*-Test angewandt werden. Bei diesem Test wurde $p \leq 0.05$ festgesetzt. Der T-Test konnte auch hier nicht angewandt werden, da die Daten dieser Studie keine Normalverteilung darstellen.

3. Ergebnisse

Alle Probanden verstanden sehr schnell die Testanweisungen, und keine Untersuchung musste vorzeitig abgebrochen werden. Vier fMRT-Studien konnten aufgrund starker Bewegungsartefakte nicht ausgewertet werden. Die Scanzeit pro Paradigma betrug 6 Minuten und 12 Sekunden, was sich als vertretbarer Zeitaufwand herausgestellt hat. Durchschnittlich ca. 10 Minuten wurden für die Erklärung und Übungen der Aufgaben vor dem eigentlichen Experiment benötigt.

Die Datenübertragung auf einen externen PC via USB-Stick und die anschließende semiautomatisierte Auswertung benötigte pro Patient ca. 60 Minuten. Die Beurteilung der Lokalisation der aktivierten *cluster* erfolgte durch Bildanalyse in transversalen, koronaren und sagittalen Rekonstruktionen unter Berücksichtigung typischer Landmarken.

3.1 Ergebnisse der statistischen Auswertung

Mittels *wilcoxon-wilcox*-Test wurden multiple Vergleiche unter den Paradigmen durchgeführt, um festzustellen, welcher Test die Sprachareale signifikant aktiviert hat. Hierbei wurde von Signifikanz gesprochen, wenn $p \leq 0.05$ war.

Manche der Paradigmen führten jedoch zu keiner Aktivierung in einer der definierten Sprachregionen. Diesbezüglich war besonders das Paradigma „Pseudowörter visuell“ enttäuschend.

Paradigmen	Frontal	Temporo- parietal
WB-V	0	4
WB-A	1	6
VB-A	1	1
VB-A	2	1
WG-V	1	6
WG-A	3	5
SB-V	1	0
SB-A	6	0
PW-V	9	10
PW-A	7	0

Tab. 3. Anzahl der Paradigmen ohne Aktivierung in einer der Sprachregionen

3.2 Ergebnisse der temporo-parietalen Sprachareale

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Clustergröße und Clusterintensität für die temporo-parietalen Sprachareale dargestellt. Die Paradigmen sind nach ihrem Aktivierungsgrad geordnet.

Paradigmen	Median \pm SD (Min. /Max.)
SB-A	951.61 \pm 913.88 (168/4127)
PW-A	590.27 \pm 478.14 (17/1839)
VB-A	336.38 \pm 317.69 (24/1079)
VB-V	228.33 \pm 295.67 (0/1265)
SB-V	214 \pm 196.97 (26/848)
WB-V	167.33 \pm 204.79 (0/779)
WG-V	93.61 \pm 107.64 (0/399)
WB-A	85.72 \pm 137.6 (0/555)
WG-A	66.72 \pm 67.84 (0/224)
PW-V	30.33 \pm 61.92 (0/229)

Tab. 4.a Clustergröße (Voxelzahl) der aktivierten temporo-parietalen Areale

Paradigmen	Median \pm SD (Min. /Max.)
SB-A	20.45 \pm 8.1 (0/38.52)
PW-A	20.08 \pm 6.72 (7.86/30.97)
VB-A	14.23 \pm 5.46 (6.01/24.17)
SB-V	12.08 \pm 5.49 (6.69/29.88)
VB-V	10.57 \pm 4.48 (0/19.56)
WG-V	9.56 \pm 6.18 (0/19.92)
WB-V	7.72 \pm 6.07 (0/20.3)
WB-A	7.14 \pm 4.84 (0/16.92)
WG-A	6.85 \pm 6.2 (0/23.01)
PW-V	4.37 \pm 6.18 (0/21.8)

Tab. 4.b Clusterintensität (T-Wert) der aktivierten temporo-parietalen Areale

Drei der zehn angewandten Paradigmen zeigten sich als statistisch signifikant dazu geeignet, das Wernicke-Areal besser als die übrigen zu aktivieren.

Das Paradigma „Sätze mit semantischem Bruch akustisch“ war bezüglich der Aktivierung des Wernicke-Areals im Vergleich zu den Paradigmen „Wörter bilden visuell“ und „Wortgruppen visuell“ überlegen ($p < 0.01$). Dieses Paradigma aktivierte die größten Volumina. Die mittlere Anzahl der aktivierten Voxelzahl mittels akustischer Signale betrug 951,62; die mittlere Intensität des aktivierten Wernicke-Areals war $t=20,25$. Dieses Paradigma führte bei der Mehrzahl der Probanden zu

einer Lateralisierung. Das akustische Paradigma war dem visuellen Paradigma überlegen ($p < 0.01$). Die Intensität der Aktivität des Paradigmas „Sätze mit semantischem Bruch visuell“ war nicht ausreichend.

Des Weiteren wurde das Wernicke-Areal durch das Paradigma „Pseudowörter akustisch“ aktiviert. Dies erwies sich im Vergleich mit den Paradigmen „Wörter bilden visuell“ und „Wortgruppen visuell“ sowie „Wortgruppen akustisch“ als signifikant ($p < 0.01$). Die mittlere Intensität diesbezüglich betrug $t=20,08$; die mittlere Anzahl der aktivierten Voxelzahl betrug 590,27. Des Weiteren lateralisierte dieses Paradigma. Das Paradigma „Pseudowörter visuell“ führte zu keiner ausreichenden Aktivierung des Wernicke-Areals.

Die Paradigmen „Verben bilden visuell“ ($p < 0.05$) und „Verben bilden akustisch“ ($p < 0.01$) führten im Vergleich mit dem Paradigma „Pseudowörter visuell“ signifikant besser zur Aktivierung des Wernicke-Areals. Die stärkere Intensität der Aktivierung wurde mittels akustischer Modalität mit $t=14,23$ erreicht. Das Paradigma „Verben bilden visuell“ konnte das Wernicke-Areal nicht ausreichend intensiv aktivieren.

3.3 Ergebnisse der frontalen Sprachareale

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Clustergröße und Clusterintensität für die frontalen Sprachareale dargestellt. Die Paradigmen sind nach ihrem Aktivierungsgrad geordnet.

Paradigmen	Median \pm SD (Min./Max.)
VGA	909.16 \pm 799.23 (0/2950)
VGW	873.88 \pm 560.87 (0/1810)
WGV	832.16 \pm 523.58 (49/1750)
WGA	791.05 \pm 713.1 (0/1943)
GWA	639.27 \pm 781.94 (0/2548)
GWV	586.88 \pm 542.54 (0/1519)
SVV	242.5 \pm 267.05 (0/997)
PWA	142.11 \pm 186.28 (0/707)
SVA	91.77 \pm 141.05 (0/510)
PWV	84.55 \pm 145.8 (0/554)

Tab. 5.a Clustergröße (Voxelzahl) der aktivierten frontalen Areale

Paradigmen	Median \pm SD (Min./Max.)
WGV	15.78 \pm 7.49 (6.36/30.26)
VGW	15.32 \pm 7.33 (0/26.31)
WGA	14.15 \pm 8.61 (0/32.88)
GWV	13.84 \pm 8.04 (0/30.46)
VGA	12.61 \pm 5.64 (0/23.74)
GWA	11.61 \pm 7.23 (0/24.59)
SVV	9.49 \pm 5.07 (0/20.46)
PWA	7.99 \pm 6.81 (0/18.79)
SVA	5.51 \pm 5.48 (0/17.45)
PWV	4.74 \pm 5.58 (0/16.15)

Tab. 5.b Clusterintensität (T-Wert) der aktivierten frontalen Areale

Das Broca-Areal wurde durch vier der angewandten Paradigmen signifikant besser als durch die übrigen Paradigmen aktiviert:

Bei der statistischen Auswertung zeigte sich das Paradigma „Wörter bilden visuell“ im Vergleich mit dem Paradigma „Pseudowörter visuell“ und „Sätze mit semantischem Bruch akustisch“ überlegen ($p < 0.01$). Hierbei betrug die mittlere Anzahl der aktivierten Voxel 832,16. Die größte Intensität bei der Aktivierung betrug $t=15,78$.

Das Paradigma „Wortgruppen akustisch“ zeigte sich als überlegen im Vergleich zu den Paradigmen „Sätze mit semantischem Bruch akustisch“ und „Pseudowörter visuell“ ($p < 0.01$). Die mittlere Anzahl der aktivierten Voxelzahl betrug hierbei 791,05. Die mittlere Intensität der Aktivierung bemisst sich auf $t=14,15$. Somit ist die visuelle Modalität der akustischen Modalität überlegen.

Im Vergleich mit den Paradigmen „Sätze mit semantischem Bruch akustisch“ und „Pseudowörter visuell“ sowie „Pseudowörter akustisch“ zeigte das Paradigma „Verben bilden“ in beiden Modalitäten eine Signifikanz und führte zu einer Mehraktivierung des Broca-Areals ($p < 0.01$).

Das Paradigma „Verben bilden akustisch“ aktivierte das Broca-Areal mit einer mittleren Volumenzahl von 909,16. Eine mittlere Intensität von $t=12,6$ konnte erreicht werden. Die mittlere aktivierte Volumenzahl mittels des Paradigmas „Verben bilden visuell“ betrug 873,8. Die Intensität des aktivierten Broca-Areals bemisst sich auf $t=15,3$. Das Broca-Areal konnte somit mittels visueller Modalität intensiver aktiviert werden, jedoch konnte mit akustischen Signalen ein größeres Volumen aktiviert werden.

Tabelle 6. zeigt das mittlere Volumen und die mittleren Intensitäten der dominanten Sprachareale in Abhängigkeit vom angewendeten Paradigma.

Tab.6 Patienten (n= 18)

Gruppe	Variablen	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
Wernicke-Volumen	WB-V	167,33	204,79	0,00	779,00
Voxel	WB-A	85,72	137,60	0,00	555,00
	VB-V	228,33	295,67	0,00	1265,00
	VB-A	336,38	317,69	24,00	1079,00
	WG-V	93,61	107,64	0,00	399,00
	WG-A	66,72	67,84	0,00	224,00
	SB-V	214,00	6,97	26,00	848,00
	SB-A	951,61	913,88	168,00	4127,00
	PS-V	30,33	61,92	0,00	229,00
	PS-A	590,27	478,14	17,00	1839,00
Wernicke-Intensität	WB-V	9,56	6,18	0,00	19,92
t-Wert	WB-A	6,85	6,20	0,00	23,01
	VB-V	10,57	4,48	0,00	19,56
	VB-A	14,23	5,46	6,01	24,17
	WG-V	7,72	6,07	0,00	20,30
	WG-A	7,14	4,84	0,00	16,92
	SB-V	12,08	5,49	6,69	29,88
	SB-A	20,45	8,10	0,00	38,52
	PS-V	4,37	6,18	0,00	21,80
	PS-A	20,08	6,72	7,86	30,97
Broca-Volumen	WB-V	832,16	523,58	49,00	1750,00
Voxel	WB-A	791,05	713,10	0,00	1943,00
	VB-V	873,88	560,87	0,00	1810,00
	VB-A	909,16	799,23	0,00	2950,00
	WG-V	586,88	542,54	0,00	1519,00
	WG-A	639,27	781,94	0,00	2548,00
	SB-V	242,50	267,05	0,00	997,00
	SB-A	91,77	141,05	0,00	510,00
	PS-V	84,55	145,80	0,00	554,00
	PS-A	142,11	186,28	0,00	707,00
Broca-Intensität	WB-V	15,78	7,49	6,36	30,26
t-Wert	WB-A	14,15	8,61	0,00	32,88
	VB-V	15,32	7,33	0,00	26,31
	VB-A	12,61	5,64	0,00	23,74
	WG-V	13,84	8,04	0,00	30,46
	WG-A	11,61	7,23	0,00	24,59
	SB-V	9,49	5,07	0,00	20,46
	SB-A	5,51	5,48	0,00	17,45
	PS-V	4,74	5,58	0,00	16,15
	PS-A	7,99	6,81	0,00	18,79

WB-V: Wörter bilden-visuell; WB-A: Wörter bilden-akustisch; VB-V: Verben bilden-visuell; VB-A: Verben bilden-akustisch; WG-V: Wortgruppen-visuell; WG-A: Wortgruppen-akustisch; SB-V: Sätze mit semantischem Bruch-visuell; SB-A: Sätze mit semantischem Bruch-akustisch; PS-V: Pseudowörter-visuell; PS-A: Pseudowörter-akustisch.

Abbildung 3 stellt die Ergebnisse der aktivierten Voxelvolumina für das Wernicke-Areal graphisch dar.

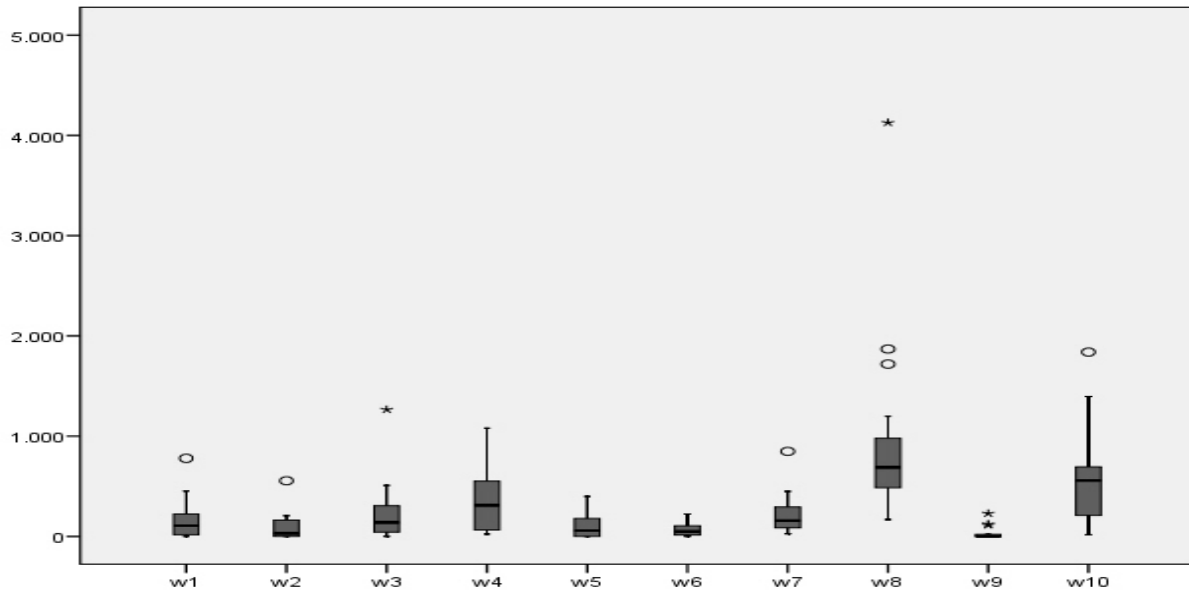


Abb. 3: Die ungeraden Zahlen 1 bis 9 stellen die visuellen Paradigmen und die geraden Zahlen 2 bis 10 die dazugehörigen akustischen Paradigmen dar.

Abbildung 4. stellt die Ergebnisse der aktivierten Voxelvolumina für das Broca-Areal graphisch dar.

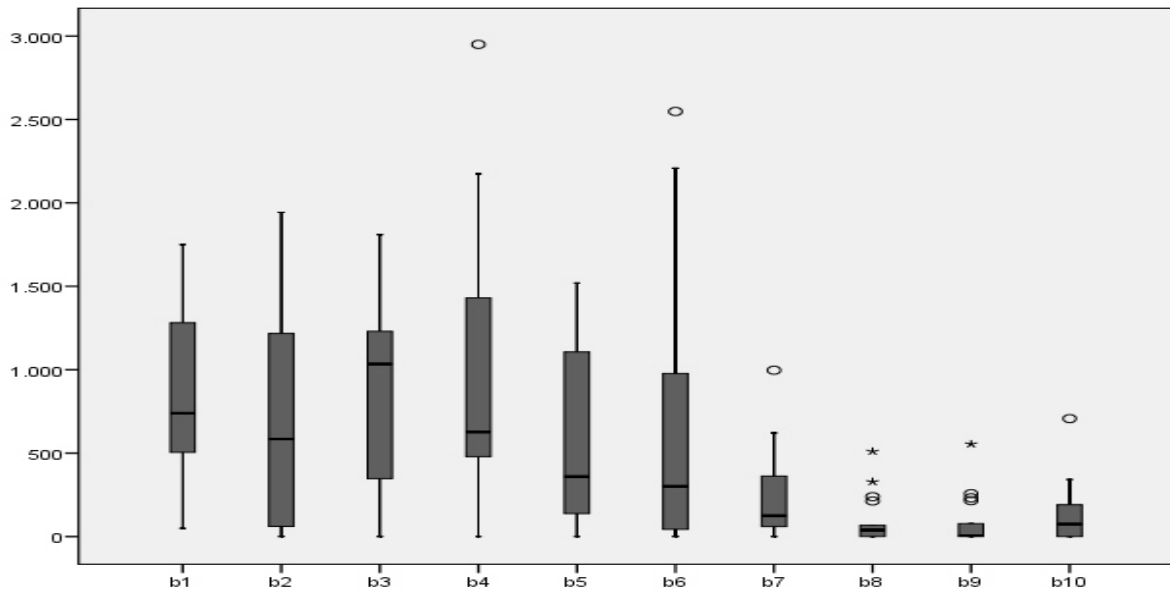


Abb. 4: Die ungeraden Zahlen 1 bis 9 stellen die visuelle Paradigmen und die geraden Zahlen 2 bis 10 die dazugehörigen akustischen Paradigmen dar.

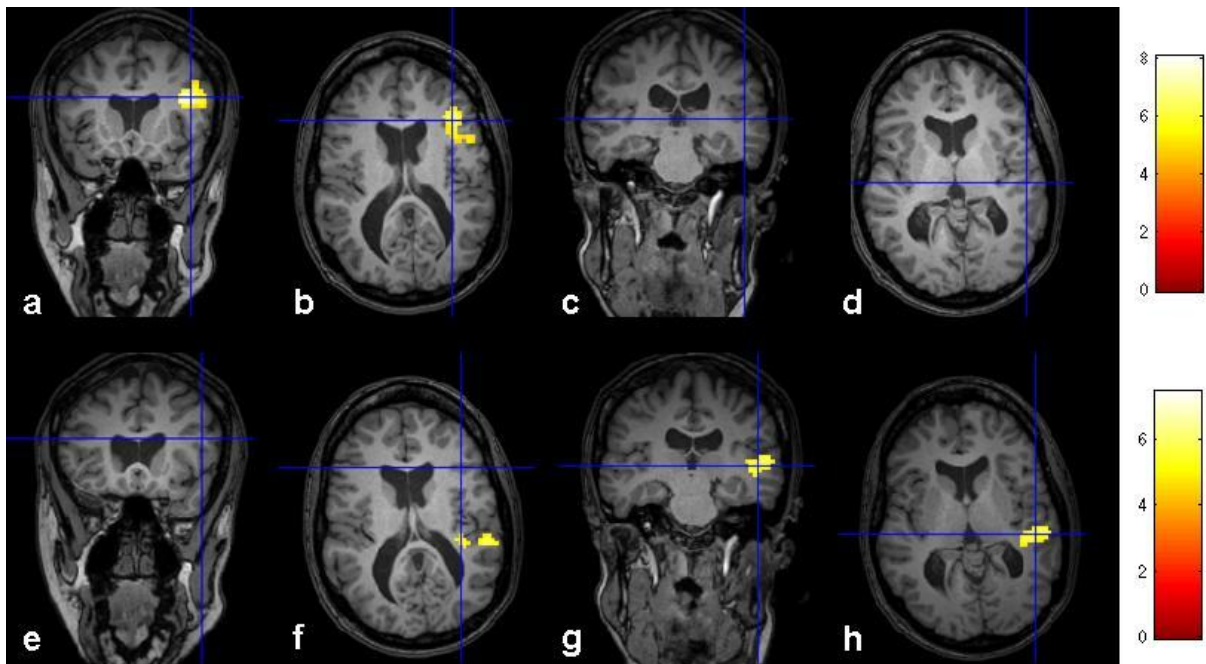


Bild 1: Typische Aktivierungsmuster für einen der Probanden für zwei Paradigmen (a-d: WB-V; e-h: SB-A). Das Paradigma „Wörter bilden visuell“ (WB-V) führt zu einer Aktivierung der frontalen eloquenten Areale, während das Paradigma „Sätze mit semantischem Bruch akustisch“ (SB-A) eine Aktivierung der parieto-temporalen Areale bewirkt.

3.4 Lateralitätsindex

Um die Hemisphärendominanz zu bestimmen, wurden für den inferioren frontalen und den posterioren temporalen Kortex Lateralitätsindizes (LI) berechnet. Diese wurden anhand der Volumina und der mittleren t-Werte der *cluster* mit der Formel $LI=L-R/L+R$ berechnet.

Tabelle 7. zeigt die mittleren Beträge der Lateralitätsindizes in Abhängigkeit vom angewandten Paradigma.

Paradigmen	Clustergröße	Clusterintensität
WB-V	0.95 ± 0.09	0.77 ± 0.34
WB-A	0.98 ± 0.06	0.78 ± 0.32
VB-V	0.95 ± 0.1	0.67 ± 0.35
VB-A	0.98 ± 0.02	0.79 ± 0.34
WG-V	0.91 ± 0.14	0.66 ± 0.39
WG-A	0.96 ± 0.06	0.67 ± 0.39
SB-V	0.92 ± 0.16	0.82 ± 0.34
SB-A	0.94 ± 0.19	0.85 ± 0.33
PW-V	0.8 ± 0.34	0.68 ± 0.47
PW-A	0.62 ± 0.41	0.54 ± 0.49

Table 7 a: Lateralitätsindex (Median \pm SD) für die frontalen Sprachareale.

Paradigmen	Clustergröße	Clusterintensität
WB-V	0.87 ± 0.27	0.69 ± 0.44
WB-A	0.98 ± 0.06	0.93 ± 0.24
VB-V	0.91 ± 0.22	0.82 ± 0.35
VB-A	0.83 ± 0.28	0.56 ± 0.45
WG-V	0.97 ± 0.06	0.81 ± 0.37
WG-A	0.9 ± 0.26	0.87 ± 0.33
SB-V	0.88 ± 0.22	0.68 ± 0.43
SB-A	0.48 ± 0.28	0.16 ± 0.23
PW-V	0.95 ± 0.14	0.77 ± 0.43
PW-A	0.49 ± 0.32	0.25 ± 0.34

Table 7 b: Lateralitätsindex (Median ± SD) für die temporo-parietalen Sprachareale.

Wenn für die Berechnung der Lateralitätsindizes die mittleren t-Werte der aktivierten Areale zugrunde gelegt wurden, ergaben sich stets kleinere Beträge. Im Vergleich der angewandten Paradigmen ergab sich die höchste Wernicke-Volumen-Lateralisierung für das Paradigma „Sätze mit semantischem Bruch akustisch“.

Die akustischen Modalitäten lateralisierten in sämtlichen Paradigmen stärker. Manche Paradigmen neigten dazu, die eloquenten Hirnareale beidseits zu aktivieren. Das Paradigma „Pseudowörter visuell“ führte nur bei 8 Probanden zu einer temporalen Lateralisierung. Für die Berechnung des Broca-Lateralitätsindex wurden die zuverlässigsten frontalen Aktivierungen durch die Paradigmen „Wörter bilden“ sowie „Verben bilden“ erreicht.

4. Diskussion

4.1 Bedeutung des präoperativen Einsatzes der funktionellen MRT

Seit 1981 ist die Magnetresonanztomographie (MRT) im klinischen Einsatz. Einer der Vorteile dieser Untersuchungsmethode liegt darin, dass im Gegensatz zu anderen bildgebenden Verfahren, wie z.B. der Szintigraphie oder der Computertomographie (CT), keine ionisierende Strahlung verwendet wird. Durch weitere Vorteile, wie die hohe räumliche Auflösung, kombiniert mit guter Gewebebeschreibung, wird die fMRT seit der initialen Beschreibung durch Ogawa et al. zunehmend in der Diagnostik eingesetzt und ist mittlerweile ein fester Bestandteil der nicht-invasiven präoperativen Bildgebung in der Neurochirurgie.

Allerdings ist in der individuellen Fragestellung nach höheren kognitiven Funktionen der Einsatz der funktionellen MRT (fMRT) nur sinnvoll, wenn zuvor bekannt ist, welche Hilfswerkzeuge für diese kognitiven Funktionen benötigt werden. Daher wurde die fMRT zuvor in mehreren Studien eingesetzt, um sowohl motorische, als auch sensorische Kortexareale zu lokalisieren und zu lateralisieren (Connelly et al., 1993). Ebenso wurden sprachrelevante Areale detektiert und ihren Funktionen zugeordnet (Prothmann et al., 2005; Binder et al., 1997, 1996). Auf diese Art und Weise wurde die zuvor nur anatomische Einteilung der eloquenten Hirnareale mehr und mehr anhand ihrer individuellen Funktion präzisiert. Die fMRT-Untersuchung ist damit besonders bei Hirntumor-Patienten vor einer Operation relevant.

Das Ziel neurochirurgischer Operationen bei Hirntumoren ist eine möglichst präzise und komplette Entfernung des entarteten Gewebes. Jedoch ist dies oft nicht durchführbar, da bei einer radikalen Resektion (R0) funktionelle Hirnareale, wie der motorische und sensorische Kortex oder der Sprachkortex, geschädigt werden und die Lebensqualität des Patienten stark beeinträchtigt wird.

Die Operationen könnten präziser geplant und durchgeführt werden, wenn durch die präoperative bildgebende Diagnostik das Ausmaß der Schädigung vorhersagbar wäre. Hierfür ist eine genaue individuelle Lokalisation und Lateralisation von funktionellen Hirnarealen erforderlich; gerade bei Hirntumorpatienten besteht eine

große Variabilität zwischen kortikaler Anatomie und den funktionellen Arealen (Stippich et al., 2007). Eine mögliche nicht-invasive Methode, um funktionelle Areale bei Hirntumorpatienten zu lokalisieren, stellt das präoperative *mapping* dar. Es basiert auf der *blood oxygen level-dependent* fMRT. Somit kann schon im Vorfeld individuell ein möglichst schonender Zugang gewählt werden, um die folgende Resektion zu optimieren (Prothmann et al., 2005). Die fMRT kann durch Detektion lokaler hämodynamischer Veränderungen, die durch neuronale Aktivität hervorgerufen werden, sensorische und motorische Hirnareale lokalisieren und ihnen Aktivitäten zuschreiben. Bei allen fMRT-Untersuchungen ist es wichtig, aufgabeninduzierte Signaländerungen in MR-Aufnahmeserien zu erkennen und über eine statistische Auswertung den aktivierten Arealen zuzuordnen. Alle Areale mit Signaländerungen, die im Zusammenhang mit den neurologischen Stimuli stehen, können lokalisiert und mit einer entsprechend hochauflösenden anatomischen Aufnahme verglichen werden.

4.2 Vergleich der fMRT mit anderen Techniken zur Lokalisation sprachrelevanter Hirnareale

Die Durchführung der funktionellen Magnetresonanztomographie zur Lokalisation der sprachrelevanten Hirnareale bietet mehrere Vorteile im Vergleich zu anderen Methoden wie z.B. dem PET, dem intraoperativen *mapping* oder dem Wada-Test.

Bei einer PET-Untersuchung ist die räumliche Auflösung im Vergleich zur fMRT-Untersuchung geringer, und zusätzlich sind die Patienten einer relativ hohen Strahlenbelastung ausgesetzt (R. Turner et al., 2003; Hubert et al., 2000).

Die fMRT ist nicht-invasiv und kann präoperativ durchgeführt werden. Die Untersuchung benötigt weder Kontrastmittel noch die Zugabe von Medikamenten. Die Untersuchung mittels fMRT setzt jedoch eine hohe *compliance* des Patienten voraus, da die Ergebnisse anfällig für Bewegungsartefakte sind (Hertz-Pannier et al., 1997). Selbst bei dieser Studie mit gesunden Probanden konnten 4 Datensätze aufgrund größerer Bewegungsartefakte nicht ausgewertet werden.

Die Artefakte entstehen vor allem durch kleine Kopfbewegungen der Probanden sowie durch physiologische Bewegungen (Atmung, Pulsschlag, Schluckbewegung

usw.). Weitere regionale Bildartefakte entstehen aufgrund von Suszeptibilitätsunterschieden, Flussartefakten in der Nähe großer Gefäße, sowie durch Systemrauschen aufgrund des thermischen Rauschens. Die Bewegungskorrekturprogramme sind hier zwar hilfreich, allerdings können sie zu einer Bildverzerrung führen und sollten so wenig wie möglich eingesetzt werden.

Eine Reduzierung der Bewegungsartefakte und eine Verbesserung der Ergebnisse können erreicht werden, wenn vor der Untersuchung auf eine komfortable Patientenlagerung und Patientenfixierung Acht gegeben wird.

Die Probanden in dieser Studie waren in der Lage, alle Tests korrekt durchzuführen. Dadurch konnte erneut gezeigt werden, dass die Paradigmen zur Aktivierung der Sprachareale leicht verständlich sind (Sauer et al., 2006).

Es ist von besonderer Bedeutung, dass die eingesetzten Paradigmen besonders leicht zu verstehen sind und somit für Patienten mit eingeschränktem Verständnis durchführbar sind. Die Ergebnisse können verbessert werden, wenn MR-kompatible Kopfhörer eingesetzt werden, welche eine mühelose Kommunikation mit den Probanden erlauben und somit die *compliance* verstärken. Allerdings ist, wie bereits erwähnt, in der individuellen Fragestellung nach höheren kognitiven Funktionen der Einsatz der funktionellen MRT nur sinnvoll, wenn zuvor bekannt ist, welche Hilfswerkzeuge für diese kognitiven Funktionen benötigt werden.

4.3 Arbeitsprotokoll zur Aktivierung der eloquenten Sprachareale

Ziel dieser Studie war es, zehn verschiedene Paradigmen mit phonologischen und semantischen Aktivierungsmustern hinsichtlich ihrer Eignung zur Aktivierung der temporalen und frontalen Sprachareale und dem Maß der Sprachlateralisierung mit Hilfe der funktionellen Kernspintomographie zu testen. Des Weiteren wurden die Modalitäten akustisch und visuell miteinander und bezüglich ihrer Aussagekraft verglichen. Im Folgenden werden die Ergebnisse der Paradigmen, welche zu einer signifikanten Aktivierung geführt haben, dargestellt und erläutert.

Die Visualisierung der frontalen und temporo-parietalen Sprachareale konnte bei dieser Studie am besten durch das Paradigma „Verben bilden“ erreicht werden. Dieses Paradigma lateralisierte auch am stärksten. Durch frühere fMRT-Studien an Patienten mit supratentoriellen Tumoren wurde bereits gezeigt, dass Paradigmen mit lexikalisch-semanticcher Verarbeitung die temporo-parietalen Sprachareale aktivieren können (Prothmann et al., 2005). Andere Studien jedoch zeigten, dass das Paradigma „Verben ergänzen /generieren“ über die temporo-parietalen Areale hinaus auch die frontale Sprachregion, den Gyrus frontalis inferior, aktiviert (Tzourio-Mazoyer et al., 2004, T. J. Kircher et al., 2000). In verschiedenen Studien, welche sowohl mit Patienten als auch mit Probanden durchgeführt wurden, hat dieses Paradigma zur Aktivierung der frontalen Sprachareale geführt (Stippich et al., 2007; Warburton et al., 1996).

Der Vergleich der verschiedenen Modalitäten in dieser Arbeit stellt einen zusätzlichen Aspekt dar. Das Paradigma „Verben bilden akustisch“ führte zu einer Aktivierung der temporo-parietalen Sprachareale, während das Paradigma „Verben bilden visuell“ das frontale Sprachareal ausreichend aktiviert. Dieser Aspekt zeigt, dass nicht nur der Inhalt des Paradigmas sondern auch die Art der Präsentation eine entscheidende Rolle dabei spielt, welche Teile der eloquenten Sprachareale bei der Verarbeitung involviert werden. Das Paradigma Verben bilden eignet sich somit gut sowohl zur Aktivierung der temporo-parietalen als auch der frontalen Sprachareale.

Die Ergebnisse des Paradigmas „Verben bilden“ in dieser Studie stimmen mit den Ergebnissen vorangegangener Studien überein. Dieses Paradigma führte zu einer klaren Lateralisierung in den frontalen Spracharealen. Die Bestimmung der Sprachlateralisierung und die Lokalisation der eloquenten Sprachareale sind besonders von Bedeutung, wenn die fMRT-Untersuchung präoperativ bei neurochirurgischen Patienten durchgeführt wird. Bei Patienten mit Hirntumoren ist aufgrund der zerebralen Plastizität eine große Diskrepanz zwischen den anatomischen und funktionellen Hirnarealen möglich und von besonderer Bedeutung (Stippich et al., 2007).

Das Paradigma „Wörter bilden“ wurde schon des Öfteren benutzt, um die

funktionellen Sprachareale mittels fMRT darzustellen. Die Ergebnisse hinsichtlich der Aktivierung der temporo-parietalen Sprachareale und der frontalen Sprachareale divergieren jedoch.

Während Cuenod et al. 1995 in ihrer Studie zeigen konnten, dass sowohl die temporalen als auch die frontalen Areale mit diesem Paradigma zu visualisieren sind, lieferten Prothmann et al. 2005 diesbezüglich andere Ergebnisse (Prothmann et al., 2005; Cuenod et al., 1995). In ihrer Studie wurden nur die frontalen Sprachareale mit dem Paradigma Wörter generieren ausreichend aktiviert. Stippich et al. erreichten in ihrer Studie eine Aktivierung des Gyrus frontalis inferior, Gyrus frontalis medius sowie Gyrus temporalis superior (Stippich et al., 2003). Bei dieser Studie wurde eine ausreichende Aktivierung der temporo-parietalen Sprachareale durch das Paradigma „Wörter bilden“ nicht beobachtet. Dieses Paradigma führte jedoch zu einer signifikanten Aktivierung der frontalen Sprachareale. Dies steht im Einklang mit den Ergebnissen von Prothmann et al. Um das Wernicke-Areal mittels fMRT darzustellen, eignen sich besonders gut Aufgaben, die eine lexikalisch-semantiche Verarbeitung des präsentierten Wortmaterials verlangen. Ebenfalls können semantische Generierungsaufgaben, so genannte semantische *verbal fluency*-Aufgaben, verwendet werden. In der jetzt durchgeführten Studie konnte das Wernicke-Areal jedoch mittels „Wörter bilden/- generieren“ nicht visualisiert werden. Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass Paradigmen mit lexikalisch-semantiche Verarbeitung für die Aktivierung der temporo-parietalen Sprachareale besser geeignet sind.

Durch den Vergleich der Präsentations-Modi akustisch versus visuell zeigt diese Arbeit einen neuen Aspekt. Mittels des visuellen Präsentationsmodus war es möglich, die frontalen Sprachareale anhand dieses Paradigmas zu visualisieren. Interessanterweise konnte das akustische Pendant zu diesem Paradigma, „Wörter bilden akustisch“, das frontale Sprachareal nicht signifikant aktivieren.

Des Weiteren wurden in dieser Arbeit die temporo-parietalen Sprachareale durch das Paradigma „Sätze mit semantischem Bruch“ visualisiert. Hierbei führte der akustische Präsentationsmodus zu einer ausreichenden Darstellung der Sprachareale. Mittels dieses Paradigmas wurden die größten Voxelvolumina aktiviert. Auch wurde der stärkste Lateralitätsindex in den temporo-parietalen Spracharealen mittels dieses

Paradigmas erreicht. Dieser Gesichtspunkt untermauert die Tatsache, dass die lexikalisch-semantische Verarbeitung der Sprache im Wernicke-Areal stattfindet (Baumgaertner et al., 2002; Poizner et al., 1990).

Baumgärtner et al. konnten 2002 in ihrer Studie mit „Sätzen mit semantischem Bruch“ eine Aktivität in Teilen der temporo-parietalen Sprachareale zeigen (Baumgaertner et al., 2002). Durch diese Paradigma wurde über die temporo-parietalen Sprachareale hinaus der Gyrus frontalis inferior aktiviert. In der vorliegenden Studie führte dieses Paradigma jedoch aufgrund der semantisch-lexikalischen Verarbeitung zu einer separaten Aktivierung der temporo-parietalen Sprachareale. Eine Aktivierung des frontalen Sprachareals wurde nicht beobachtet. Dabei ist anzumerken, dass das visuelle Paradigma das Wernicke-Areal nicht signifikant aktivieren konnte. Dies könnte ein Hinweis darauf sein, wie eng der primär auditorische Kortex mit den temporo-parietalen Spracharealen vernetzt ist.

Das Paradigma „Pseudowörter akustisch“ konnte die temporo-parietalen Sprachareale spezifisch aktivieren, während die frontalen Sprachareale keine Aktivierung zeigten. Interessanterweise führte das Paradigma „Pseudowörter visuell“ zu keiner Aktivierung des Wernicke-Areals.

Démonet et al. zeigten bereits 1992 mit einer PET Studie, dass sich das Wernicke-Areal aktivieren lässt, wenn Probanden akustisch präsentierte Pseudowörter phonologisch beurteilen sollten. Durch die PET-Studie konnte gezeigt werden, welche Areale bevorzugt durch phonologische Verarbeitung und welche Areale durch lexikalisch-semantische Verarbeitung aktiviert werden. Phonologische Verarbeitung findet in folgenden Arealen bevorzugt statt: Gyrus temporalis superior links und weniger im Gyrus temporalis superior rechts.

Die lexikalisch-semantischen Paradigmen führen zu einer Aktivierung der folgenden Areale: Gyrus temporalis inferior und Gyrus temporalis medius links, Gyrus parietalis inferior links und Gyrus temporalis superior (Démonet et al., 1992).

Newman et al. zeigten 2001, dass Pseudowörter eine Aktivierung im Bereich des Gyrus frontalis inferior, Gyrus temporalis posterior superior und dem inferioren parietalen Lappen bewirken (Newman et al., 2001).

Aus diesen und früheren fMRT-Studien ist zu schließen, dass Wörter und Pseudowörter die gleichen kortikalen Netzwerke aktivieren, jedoch führen Pseudowörter zu einer intensiveren Aktivierung der Sprachareale (Brunswick et al., 1997; D. Newman et al., 2001). Dies ist womöglich darin begründet, dass die Pseudowörter schwieriger zu verstehen sind und dadurch eine größere Aufmerksamkeit von Seiten der Probanden vorliegt. Die lexikalische Verarbeitung von Wörtern und Pseudowörtern scheint besonders im Gyrus temporalis superior posterior und im inferioren parietalen Kortex statt zu finden. Über diese Areale hinaus führen die Pseudowörter zu einer Aktivierung der Areale, welche eine Rolle bei der akustischen Verarbeitung spielen (Newman et al., 2001).

In der Literatur ist bereits beschrieben, dass die präfrontalen Sprachareale eine größere Aktivierung durch Wörter zeigen, auch wenn im Rahmen der Tests keine signifikant höhere semantische Verarbeitung stattfindet als bei bedeutungslosen Pseudowörtern (Price et al., 1994). Diese Arbeit kann den oben genannten Aspekt erneut bestätigen. Weder die akustische noch die visuelle Präsentation von Pseudowörtern konnte eine signifikante Aktivierung in den frontalen Spracharealen bewirken. Beim Lesen eines geschriebenen Wortes (visuell) sowie beim Hören eines Wortes (akustisch) findet eine Verarbeitung der Sprache im posterioren Anteil des Sulcus temporalis superior statt. Interessanterweise gilt für die Paradigmen in dieser Studie, welche zu einer ausreichenden Aktivierung in den frontalen und temporo-parietalen Spracharealen geführt haben, dass in den temporo-parietalen Spracharealen nur dann eine ausreichende Aktivität nachweisbar war, wenn die Paradigmen akustisch präsentiert wurden. Keines der visuell präsentierten Paradigmen konnte in den temporo-parietalen Arealen eine signifikante Aktivierung bewirken.

Dies lässt vermuten, dass eine lexikalisch-semantische Verarbeitung von Stimuli in den temporo-parietalen Spracharealen nur stattfindet, wenn die Stimuli akustisch präsentiert werden. Im Gegensatz dazu konnten die frontalen Sprachareale sowohl durch die akustische Modalität als auch durch die visuelle Modalität aktiviert werden.

Bezüglich der Sprachlateralisierung bestehen Unterschiede zwischen den temporo-parietalen und frontalen Spracharealen. Das Wernicke-Areal gilt als klassisches

Sprachareal zur Verarbeitung lexikalischer und semantischer Aspekte der Sprache, während das Broca-Areal unter anderem der Sprachproduktion dient und analog zum Wernicke-Areal auch modalitätsunabhängige Funktionen besitzt (Poizner et al., 1990).

Es scheint so, dass die Sprachproduktion strenger einseitig lateralisiert als das Sprachverständnis (Tzourio-Mazoyer et al., 2004). Des Weiteren war der Lateralitätsindex in den frontalen Spracharealen stets höher als in den temporo-parietalen Arealen. Dies kann in Zusammenhang mit dem Überlappen der eloquenten Areale des Sprach- und des primären auditorischen Kortex in den temporo-parietalen Arealen stehen. Trotz der Anwendung akustischer Stimuli während der Ruhebedingung war es nicht möglich, diesen Einfluss komplett auszuschalten.

Somit ist zu folgern, dass die Kombination aus visuellen und akustischen Paradigmen zu einer besseren Aktivierung und Darstellung der Sprachareale führt. Des Weiteren ist aufgrund der Komplexität der eloquenten Sprachareale nur eine Kombination aus verschiedenen Paradigmen geeignet, die Sprachareale zu aktivieren und sicher darzustellen (Rutten et al., 2002; Stippich et al., 2003).

Um einen Überblick über die eloquenten Spracharealen zu gewinnen, sollte folgendes Paradigma in das Arbeitsprotokoll aufgenommen werden:

1. **Verben bilden-akustisch und Verben bilden-visuell:** Je nach Präsentationsmodus kann dieses Paradigma zu einer Aktivierung der temporo-parietalen oder frontalen Sprachareale führen und gewährt somit einen guten Gesamtüberblick. Auch die Frage nach der Sprachlateralisierung kann mittels dieses Paradigmas gut beantwortet werden (Stippich et al., 2007; Tzourio-Mazoyer et al., 2004, T. J. Kircher et al., 2000; Warburton et al., 1996).

Basierend auf dieser Studie und unter Berücksichtigung der Literatur können je nach Indikationsstellung folgende Paradigmen zusätzliche Informationen liefern:

2. **Wörter bilden-visuell:** Eine selektive Aktivierung der frontalen Sprachareale ist mittels dieses Paradigmas möglich (Prothmann et al., 2005).
Eine zusätzliche Aktivierung der temporo-parietalen Sprachareale wird diskutiert (Stippich et al., 2003; Cuenod et al., 1995).
3. **Sätze mit semantischem Bruch-akustisch:** Dieses Paradigma aktiviert die temporo-parietalen Sprachareale selektiv und bewirkt die stärkste Sprachlateralisierung im Wernicke-Areal (Baumgaertner et al., 2002).
4. **Pseudowörter-akustisch:** Im Rahmen dieser Studie war mittels dieses Paradigmas eine selektive Aktivierung der temporo-parietalen Sprachareale möglich.
In der Literatur ist jedoch eine zusätzliche Aktivierung der frontalen Sprachareale beschrieben worden (D. Newman et al., 2001).

Hierbei wird wieder deutlich, dass eine Kombination von Paradigmen unbedingt zu empfehlen ist. Nichtsdestotrotz ist es besonders wichtig, auf eine möglichst kurze Untersuchungszeit zu achten. Dies erhöht die *compliance* des Patienten und reduziert die Bewegungsartefakte. Die benötigte Untersuchungszeit für ein Paradigma betrug in dieser Studie 6 min. und 12 s., welche unseres Erachtens einen geeigneten Aufwand darstellt.

Künftigen Studien bleibt vorbehalten, zu untersuchen, ob dieses Arbeitsprotokoll sich im klinischen Alltag bewährt und zu einer stabilen Aktivierung der eloquenten Sprachareale bei Patienten führt.

5. Zusammenfassung

Ziel der Studie war es, zehn verschiedene Paradigmen mit phonologischem und semantischem Aktivierungsmuster hinsichtlich ihrer Eignung zur Aktivierung der eloquenten Sprachareale und der Sprachlateralisierung mit Hilfe der funktionellen Magnetresonanztomographie zu untersuchen. Des Weiteren wurden die Modalitäten, mit denen die Paradigmen präsentiert wurden - akustisch oder visuell - verglichen und bezüglich ihrer Aussagekraft validiert. Dazu wurden 22 Probanden mittels fMRT untersucht.

Die fMRT-Untersuchungen wurden an einem *Philips-Achieva* MR-Tomographen mit einer Feldstärke von 3 *Tesla* durchgeführt. Alle Paradigmen wurden zum Teil visuell über einen Bildschirm und zum Teil akustisch über einen Kopfhörer präsentiert. Jedes Paradigma dauerte insgesamt 6 Minuten und 12 Sekunden, wobei sich Aktivierungs- und Ruheblöcke abwechselten. Jeder Block dauerte 30 Sekunden. Um eine mögliche Überlagerung mit den Gyri temporales transversi sicher auszuschließen, wurden in der Ruhephase akustische Stimuli ohne semantische Bedeutung präsentiert. Während visueller Ruhebedingungen wurden auf dem Monitor Pfeilspitzen unterschiedlicher Länge und Richtungen angezeigt. Der Proband wurde aufgefordert, die dazugehörige Maustaste zu drücken.

Die Paradigmen bezüglich „Wörter versus Pseudowörter“, „richtige Sätze versus Sätze mit semantischem Bruch“ und „Wörter bilden“ wurden schon im Vorfeld an einer kleinen Probandengruppe getestet, um die Durchführbarkeit dieser Paradigmen zu validieren. Während der Untersuchung im fMRT wurden zwei weitere Paradigmen getestet: „Verben bilden“ und „Wortgruppen“.

Die Aufarbeitung der fMRT-Datensätze erfolgte mit dem Programm *SPM* in der für solche Studien üblichen Aufarbeitungsweise. Die Auswertung der statistischen Daten wurde für das Sprachzentrum Wernicke und Broca jeweils separat durchgeführt. Aufgrund von Bewegungsartefakten konnten nur die Daten von 18 der anfänglich 22 Probanden ausgewertet werden.

Folgende Paradigmen führten zu einer Visualisierung der eloquenten Sprachareale:

- 1) **Verben bilden-akustisch** und **Verben bilden-visuell**: Je nach Präsentationsmodus kann dieses Paradigma zu einer Aktivierung der temporo-parietalen oder frontalen Sprachareale führen und gewährt somit einen guten Gesamtüberblick. Auch die Frage nach der Sprachlateralisierung kann mittels dieses Paradigmas gut beantwortet werden.
- 2) **Wörter bilden-visuell**: Eine selektive Aktivierung der frontalen Sprachareale ist mittels dieses Paradigmas möglich.
- 3) **Sätze mit semantischem Bruch-akustisch**: Dieses Paradigma aktiviert die temporo-parietalen Sprachareale selektiv und bewirkt die stärkste Sprachlateralisierung im Wernicke-Areal.
- 4) **Pseudowörter-akustisch**: In dieser Studie war mittels dieses Paradigmas eine selektive Aktivierung der temporo-parietalen Sprachareale möglich.

Diese Arbeit zeigt, dass aufgrund der Komplexität der eloquenten Sprachareale nur eine Kombination aus verschiedenen Paradigmen im Stande ist, zu einer sicheren Aktivierung und somit Darstellung der Sprachareale zu führen. Des Weiteren zeigt diese Arbeit, dass die Kombination aus visuellen und akustischen Paradigmen zu einer besseren Aktivierung und Darstellung der Sprachareale führt.

6. Literaturverzeichnis

- 1) Bandettini P.A., Wong E.C., Hinks R.S., Tikofsky R.S., Hyde J.S., (1992): Time course EPI of human brain function during task activation. **Magn. Reson. Med.**; 25:390-397.

- 2) Binder J.A., Frost T.A., Hammeke R.W., Cox S.M., Rao T. Prieto (1996): Function of the left planum temporale in auditory and linguistic processing. **Brain**; 119:1239-1247.

- 3) Binder J.R., Swanson S.J., Hammeke T.A., Morris G.L., Mueller W.M., Fischer M., Benbadis S., Frost J.A, Rao S.M., Houghton V.M. (1996): Determination of language dominance using functional MRI: a comparison with the Wada test. **Neurology**; 46:978-84.

- 4) Bloch F. (1946): Nuclear Induction. **Physiol. Rev.**; 70:460-473.

- 5) Bloembergen N., Purcell E.M., Pound R.V. (1948): Relaxation Effects in nuclear Magnetic Resonance Absorption, **Phys. Rev.**; 73:679–712.

- 6) Broca P. (1863): Localisation des fonctions cérébrales- Siège du langage articulé. **Bull Soc d' Anthropol**; 4:200-2008.

- 7) Brunswick N., McCrory E., Price C.J., Frith C.D., Frith U. (1999): Explicit and implicit processing of words and pseudowords by adult developmental dyslexics: a search for Wernicke's Wortschatz?, **Brain**; 122:1901-1917.

- 8) Cuenod C.A., Bookheimer S.Y., Hertz-Pannier L., Zeffiro T.A., Theodore W.H., Le Bihan D. (1995): Functional MRI during word generation, using conventional equipment: A potential tool for language localization in the clinical environment, **Neurology**; 45: 1821-1827.

- 9) Démonet J.F., Chollet F., Ramsay S., Cardebat D., Nespoulous J.L., Wise R., Rascol A., Frackowiak R. (1992): The anatomy of phonological and semantic processing in normal subjects. **Brain**; 115, 1753-1768.

- 10) Démonet J.F., Price C., Wise R., Frackowiak RSJ. (1992): A PET study of cognitive strategies in normal subjects during language tasks: influence of phonetic ambiguity and sequence processing on phoneme monitoring. **Brain**; 117:82-671.
- 11) Gelderen P., Ramsey N.F., Liu G., Duyn J.H., Frank J.A., Weinberger D.R., Moonen C. T.W. (1995): Three- dimensional functional magnetic resonance imaging of human brain on a clinical 1.5-T scanner, **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**; 92:6906-6910.
- 12) Hackländer T., Reichenbach J.R., Hofer M., Mödder U. (1996): Measurement of cerebral blood volume via the relaxing effect of low-dose gadopentetate dimeglumine during bolus transit. **Neuroradiol.**; 17(5):821-30.
- 13) Howsemann A.M., Bowtell R.W. (1999): Functional magnetic resonance imaging: imaging techniques and contrast mechanisms, **Phil. Trans. R. Soc. Lond B**; 354:1179-1194.
- 14) Hubert P., Gutbrod K., Ozdoba C., Nirkko A., Lövblad K.O., Schroth G. (2000): Zur Geschichte der Aphasologie und Sprachlokalisation, Schweiz **Med. Wochenschr.** ; 130: 49-59.
- 15) Klose U., Erb M., Raddi A., Grodd W. (1999): Funktionelle Bildgebung mit der Magnetresonanztomographie, Neue Untersuchungsmethoden mit innovativer Technologie. **Electromedica**; 67 (1):27- 36.
- 16) Kim S., Hendrich K., Hu X., Merkle H., Ugurbil, K. (1994): Potential pitfalls of functional MRI using conventional gradient- recalled echo technique, **Biomedicine**; 7:69-74.
- 17) Kircher T.J., Brammer M., Tous Andreu N., Williams C.R., McGuire P.K. (2001): Engagement of right temporal cortex during processing of linguistic context, **Neuropsychologia**; 39: 798-809.

- 18) Kwong K. K., Belliveau J.W., Chesler D.A., Goldberg I.E., Weisskoff R.M., Pucelet B. P., Kennedy D. N., Hoppel B. E., Cohen M. S., Turner R. et. al.(1992): Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**; 89: 5675-5679.
- 19) Lauterbur P. (1973): Image formation by inducted local interaction: examples employing nuclear magnetic resonance. **Nature** ; 242:190-191.
- 20) Mansfield P. (1976): Proton spin imaging by NMR. **Contemp Phys.**; 17: 553-576.
- 21) Tzourio-Mazoyer N., Josse G., Crivello F., Mazoyer B. (2004): Interindividual variability in the hemispheric organization for speech. **NeuroImage**; 21: 422-435.
- 22) Ogawa S., Lee T.M., Kay A.R., Tank D.W. (1990): Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation, **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**; 87: 9868-9872.
- 23) Ogawa S., Lee T., Nayak A., Glynn P. (1990): Oxygenation- sensitive contrast in Magnetic Resonance Image of Rodent Brain at High Magnetic Fields, **Mag. Reson. Med.**; 14: 68-78.
- 24) Ogawa S., Tank D.W., Menon R., Ellermann J. M., Kim S. G., and Merkle H., Ugurbil K. (1992): Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation : functional brain mapping with magnetic resonance imaging. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**; 89: 5951- 5955.
- 25) Ogawa S., Menon R.S., Kim S.G., Ugurbil K. (1998): On the characteristics if functional magnetic resonance imaging of the brain, **Annu. Rev. Biophys. Biomol. Struct.**; 27:447-474.
- 26) Price C.J., Wise R.J. S., Watson J.G., Patterson K., Howard D., Frackowiak R.S.J. (1994): Brain activity during reading: the effects of exposure duration and task. **Brain**; 117:1255-1259.

- 27) Prothmann S., Puccini B., Dalitz A., Kühn L., Rödel C., Zimmer T., Kahn (2005): Präoperative Mapping der Sprachareale mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) bei Patienten mit Hirntumoren: Ein Paradigmenvergleich. **Rofo.**; 177:1522-1531.
- 28) Purcell E.M., Torrey H.C., Pound R.F. (1946): Resonance absorption by nuclear magnetic moments in a solid. **Physiol Rev.**; 69:37-38.
- 29) Pykett I.L. (1982): MR imaging in medicine. **Sci Am.** 1982 May; 246(5):78-88.
- 30) Rutten G.J., Ramsey N.F., van Rijen P.C., Noordmans H.J., van Veelen C.W.: Development of a functional magnetic resonance imaging protocol for intraoperative localization of critical temporoparietal language areas. **Ann Neurol** 51:350-360, 2002.
- 31) Saur D., Lange R., Baumgaertner A., Schraknepper V., Wilmes K., Rijntes M., Weiller C.: Dynamics of language reorganization after stroke. **Brain** 129:1371-1384, 2006.
- 32) Stippich C., Mohammed J., Kress B., Hähnel S., Günther J., Konrad F., Sartor K. (2003): Robust localization and lateralization of human language function: an optimized clinical functional magnetic resonance imaging protocol. **Neurosci Lett.** ; 346:109-113.
- 33) Stippich et al. (2007): Presurgical Functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI). **Clin Neuroradiol**, 17, 69-87.
- 34) Stippich C., Rapps N., Dreyhaupt J., Durst A., Kress B., Nennig E., Tronnier V.M., Sartor K.: Feasibility of routine preoperative functional MR imaging in 81 consecutive patients. **Radiology** 243:828-836, 2007.
- 35) Turner R., Jezzard P., Wen H., Kwong K.K., Le Bihan D., Zeffiro T., Balaban R.S., (1993): Functional mapping of the human visual cortex at 4 and 1.5 tesla using deoxygenation contrast EPI. **Magn. Reson. Med.**; 29:277-279.

36) Warburton E., Wise R.J., Price C.J., Weiller C., Hadar U., Ramsay S., Frackowiak R. S.: Noun and verb retrieval by normal subjects. Studies with PET. **Brain** 119:159–179, 1996.

37) Wernicke C. (1874): Der aphasische Symptomkomplex.

7. Anhang

7.1 Voruntersuchung: Wörter versus Pseudowörter – mündlich

	<u>richtig</u>	<u>falsch</u>
Sänig	↑	↑
Maifer	↑	↑
Prozent	↑	↑
Bafer	↑	↑
Dagte	↑	↑
Kesunde	↑	↑
Atakelschwein	↑	↑
Millionen	↑	↑
Automat	↑	↑
Sagfare	↑	↑
Berlin	↑	↑
Kinder	↑	↑
Arbeit	↑	↑
Kausungslos	↑	↑
Plagterhaft	↑	↑
Regierung	↑	↑
Eigentum	↑	↑
Menle	↑	↑
Wochen	↑	↑
Scheidung	↑	↑
Lukterneid	↑	↑
Saugerer	↑	↑
Möglichkeiten	↑	↑
Europa	↑	↑
System	↑	↑
Kosten	↑	↑
Meibabstand	↑	↑
Siefenbock	↑	↑
Benbe	↑	↑
Gruppe	↑	↑
Politik	↑	↑
Hanel	↑	↑
Männer	↑	↑
Wirklichkeit	↑	↑
Publikum	↑	↑
Gante	↑	↑
Naume	↑	↑
Kause	↑	↑
Gonal	↑	↑
Lienismus	↑	↑
Chinesen	↑	↑
Meter	↑	↑
Wirtschaft	↑	↑

Fernsehen	↑	↑
Sigterne	↑	↑
Gestig	↑	↑
Kemter	↑	↑
Hintergrund	↑	↑
Seimlos	↑	↑
Neimbar	↑	↑
Programm	↑	↑
Euro	↑	↑
Lauterie	↑	↑
Sandrian	↑	↑
Ginze	↑	↑
Bürger	↑	↑
Zankeeper	↑	↑
Mauriere	↑	↑
Konkurrenz	↑	↑

7.2 Voruntersuchung: Wörter versus Pseudowörter- schriftlich

Bitte kreuzen Sie an, ob es sich um ein echtes oder ein falsches Wort handelt.

	<u>richtig</u>	<u>falsch</u>
Jahre	↑	↑
Menschen	↑	↑
Sonntag	↑	↑
Polizei	↑	↑
Sagisma	↑	↑
Hamburg	↑	↑
Geschichte	↑	↑
Päge	↑	↑
Mugen	↑	↑
Sigurg	↑	↑
Geisen	↑	↑
Partei	↑	↑
Entwicklung	↑	↑
Sletane	↑	↑
Zaugbäckig	↑	↑
Safital	↑	↑
Raguze	↑	↑
Meigen	↑	↑
Feize	↑	↑
Januar	↑	↑
Beime	↑	↑
Eltern	↑	↑
Deutschland	↑	↑
Zusammen	↑	↑

Minuten	↑	↑
Soldaten	↑	↑
Internet	↑	↑
Begtament	↑	↑
Entscheidung	↑	↑
Magze	↑	↑
Kaune	↑	↑
Umsatz	↑	↑
Dagme	↑	↑
Lamtie	↑	↑
Saunegen	↑	↑
Kirche	↑	↑
Osten	↑	↑
Sicherheit	↑	↑
Mögstbetrag	↑	↑
München	↑	↑
Naunröhre	↑	↑
Zuschauer	↑	↑
Weltweit	↑	↑
Gesellschaft	↑	↑
Ranent	↑	↑
Manelnuss	↑	↑
Präsident	↑	↑
Industrie	↑	↑
Kabenhaft	↑	↑
Dabverhalt	↑	↑
Supfen	↑	↑
Nugte	↑	↑
Papfee	↑	↑
Anfang	↑	↑
Pasami	↑	↑
Kunden	↑	↑
Zukunft	↑	↑
Verfügung	↑	↑
Kanellit	↑	↑
Gebfehler	↑	↑

7.3 Voruntersuchung: Sätze mit semantischem Bruch-mündlich

	<u>richtig</u>	<u>logisch</u>	<u>falsch</u>
Der Künstler unterhält das Publikum.	↑	↑	↑
Der Bankkaufmann zählt das Geld.	↑	↑	↑
Der Jäger jagt Tiere.	↑	↑	↑
Die Kosmetikerin reinigt das Zimmer.	↑	↑	↑
Die Psychologin befragt die Nachbarin.	↑	↑	↑
Der Zollbeamte durchsucht das Zimmer.	↑	↑	↑
Der Chemiker mischt einen Cocktail.	↑	↑	↑
Der Eisverkäufer unterrichtet Mathe.	↑	↑	↑
Die Kindergärtnerin spielt mit den Kindern.	↑	↑	↑
Der Elektriker repariert die Lampe.	↑	↑	↑
Der Teppichhändler verschickt einen Brief.	↑	↑	↑
Der Bademeister liegt in der Sonne.	↑	↑	↑
Der Postbeamte liefert das Sofa.	↑	↑	↑
Der Abgeordnete debattiert mit dem Hund.	↑	↑	↑
Der Kanzler nimmt Blut ab.	↑	↑	↑
Der Rettungsschwimmer segelt auf einem Boot.	↑	↑	↑
Der Fitness-Trainer geht ins Sonnenstudio.	↑	↑	↑
Der Heilpraktiker unterrichtet Yoga.	↑	↑	↑
Der Physiotherapeut massiert seine Frau.	↑	↑	↑
Der Präsident verteilt Medikamente.	↑	↑	↑
Der Minister baut Schiffe.	↑	↑	↑
Der Anwalt vertritt seinen Mandanten.	↑	↑	↑
Der Bürgermeister fegt die Straße.	↑	↑	↑
Der Geschäftsführer geht mit dem Hund spazieren.	↑	↑	↑
Der Steuerberater unterschreibt die Anmeldeformulare.	↑	↑	↑
Der Botschafter verhandelt mit der Nachbarin.	↑	↑	↑
Der Kellner serviert Pflanzen.	↑	↑	↑
Der Taxifahrer fährt ein U-Boot.	↑	↑	↑
Die Flugbegleiterin macht die Abrechnung.	↑	↑	↑
Der Fotograf entwickelt die Flugpläne.	↑	↑	↑
Der Richter fällt ein Urteil.	↑	↑	↑
Der Regisseur schneidet die Haare.	↑	↑	↑
Die Reinigungskraft putzt den Mond.	↑	↑	↑
Der Blumenverkäufer gießt den Rasen.	↑	↑	↑
Die Bibliothekarin liest die Nachrichten.	↑	↑	↑
Die Babysitterin passt auf den Patienten auf.	↑	↑	↑
Der Schiedsrichter pfeift die Verhandlung.	↑	↑	↑
Die Reporterin schreibt eine Klausur.	↑	↑	↑
Der Schornsteinfeger putzt die Küche.	↑	↑	↑
Die Krankenschwester pflegt die Hecke.	↑	↑	↑
Der Clown arbeitet im Gerichtssaal.	↑	↑	↑
Der Bergsteiger klettert auf den Baum.	↑	↑	↑
Der Arzt behandelt den Patienten.	↑	↑	↑
Die Sekretärin schreibt einen Brief.	↑	↑	↑
Der Segler reist mit seinem Boot.	↑	↑	↑
Die Tänzerin tanzt auf dem Friedhof.	↑	↑	↑

Der Soldat verteidigt sein Land.	↑	↑	↑
Der Ingenieur entwirft einen Plan.	↑	↑	↑
Der Optiker verkauft Brillen.	↑	↑	↑
Der Masseur arbeitet mit den Händen.	↑	↑	↑
Der Gutsherr kauft Schokoladen.	↑	↑	↑
Der Tierarzt bringt ein Kind zur Welt.	↑	↑	↑
Der Gemüsehändler verkauft Obst.	↑	↑	↑
Der Fleischer kühlt das Fleisch.	↑	↑	↑
Der Mechaniker repariert die Uhr.	↑	↑	↑
Der Kapitän lenkt das Schiff.	↑	↑	↑
Der Reiseführer unterhält die Toten.	↑	↑	↑
Der Pilot redet mit dem Tower.	↑	↑	↑
Der Fluglotse spricht mit dem Piloten.	↑	↑	↑
Die Tagesmutter passt auf den Hund auf.	↑	↑	↑
Der Feuerwehrmann brennt das Haus nieder.	↑	↑	↑

7.4 Voruntersuchung: Sätze mit semantischem Bruch-schriftlich

Unterscheiden Sie bitte zwischen richtigen, logischen und falschen Sätzen.

	<u>richtig</u>	<u>logisch</u>	<u>falsch</u>
Der Friseur schneidet die Haare.	↑	↑	↑
Der Beamte bewilligt den Antrag.	↑	↑	↑
Der Radiologe röntgt den Stein.	↑	↑	↑
Der Rettungssanitäter nimmt Medikamente.	↑	↑	↑
Der Archäologe liest ein Buch.	↑	↑	↑
Der Schüler geht ins Kino.	↑	↑	↑
Der Student arbeitet im Café.	↑	↑	↑
Der Gärtner pflegt den Vogel.	↑	↑	↑
Die Floristin pflückt die Blumen.	↑	↑	↑
Der Angler angelt einen Fisch.	↑	↑	↑
Der Koch versalzt die Wohnung.	↑	↑	↑
Der Schuhmacher baut Krawatten.	↑	↑	↑
Die Hausfrau bezahlt die Karotten.	↑	↑	↑
Der Dichter schreibt ein Gedicht.	↑	↑	↑
Der Autor schreibt ein Buch.	↑	↑	↑
Der Busfahrer fährt den Bus.	↑	↑	↑
Der Bauer erntet die Kartoffeln.	↑	↑	↑
Der Astronaut macht Sport.	↑	↑	↑
Der Musiker spielt ein Lied.	↑	↑	↑
Der Uhrmacher repariert den Baum.	↑	↑	↑
Der Tanzlehrer unterrichtet Mäuse.	↑	↑	↑
Der Pastor singt ein Lied.	↑	↑	↑
Der Rentner spielt Golf.	↑	↑	↑
Der Altenpfleger verteilt Süßigkeiten.	↑	↑	↑
Der Türsteher passt auf das Kind auf.	↑	↑	↑

Der Sänger singt unter der Dusche.	↑	↑	↑
Der Apotheker verkauft Gemüse.	↑	↑	↑
Der Bäcker backt Häuser.	↑	↑	↑
Der Lehrer unterrichtet Mathe.	↑	↑	↑
Der Staatsanwalt macht Urlaub.	↑	↑	↑
Der Sozialarbeiter arbeitet mit Pferden.	↑	↑	↑
Der Schneider schneidet Schuhe.	↑	↑	↑
Der Hausmeister repariert die Tür.	↑	↑	↑
Der Landwirt sammelt die Eier.	↑	↑	↑
Der Tischler baut Stühle.	↑	↑	↑
Der Buchhalter registriert die Blumen.	↑	↑	↑
Der Bauarbeiter baut ein Haus.	↑	↑	↑
Der Architekt zeichnet einen Grundriss.	↑	↑	↑
Der Schreiner repariert das Auto.	↑	↑	↑
Der Bestattungsunternehmer unterschreibt einen Mietvertrag.	↑	↑	↑
Der Fußballer operiert den Patienten.	↑	↑	↑
Der Schlachter schlachtet die Kinder.	↑	↑	↑
Die Journalistin berichtet über die Neuigkeiten.	↑	↑	↑
Der Schuhverkäufer verkauft das Flugzeug.	↑	↑	↑
Der Kontrolleur kontrolliert das Schaaf.	↑	↑	↑
Der Künstler geht ins Museum.	↑	↑	↑
Der Handwerker macht eine Pause.	↑	↑	↑
Der Kommissar verhört den Hund.	↑	↑	↑
Der Moderator moderiert eine Sendung.	↑	↑	↑
Der Nachrichtensprecher spricht im Fernsehen.	↑	↑	↑
Der Torwart fängt das Kind.	↑	↑	↑
Der Immobilienmakler verkauft ein Auto.	↑	↑	↑
Der Polizist untersucht den Patienten.	↑	↑	↑
Der Wachmann unterrichtet Kunst.	↑	↑	↑
Der Bergarbeiter findet eine Tasche.	↑	↑	↑
Der Autohändler verkauft Blumen.	↑	↑	↑
Die Putzfrau reinigt das Zimmer.	↑	↑	↑
Der Marktforscher befragt sein Kind.	↑	↑	↑
Die Reisekauffrau sucht die Haare.	↑	↑	↑
Der Maler streicht die Wand.	↑	↑	↑

7.5 Händigkeitstest

Mit welcher Hand...	immer mit rechts: 2 Punkte meistens mit rechts: 1 Punkt	immer mit links: 2 Punkte meistens mit links: 1 Punkt
... schreiben Sie?		
... werfen Sie einen Ball?		
... spielen Sie Tennis?		
... halten Sie einen Hammer beim Hämmern?		
... halten Sie ein Streichholz beim Anzünden?		
... putzen Sie sich die Zähne?		
... halten Sie ein Glas?		
... halten Sie eine Schere?		
... zeichnen Sie?		
... halten Sie den Verschluss, wenn Sie eine Flasche aufdrehen?		
... halten Sie den Faden beim Einfädeln?		
... halten Sie ein Messer?		
... halten Sie einen Krug?		
... halten Sie ein Staubtuch?		
... halten Sie ein Messer beim Schälen?		
Auf welchem Fuß stehen Sie lieber?		
Mit welchem Fuß schießen Sie einen Ball?		
Mit welchem Fuß stampfen Sie auf?		
Mit welchem Auge schauen Sie durch ein Fernrohr?		

7.6 Tabellen und Abbildungsverzeichnis

Tabelle 1: fMRT-Paradigmen	8
Tabelle 2: Ruhebedingungen	11
Tabelle 3: Anzahl der Paradigmen ohne Aktivierung in einer der Sprachregionen	21
Tabelle 4a.: Clustergröße (Voxelzahl) der aktivierten temporo-parietalen Areale	22
Tabelle 4b.: Clusterintensität (T-Wert) der aktivierten temporo-parietalen Areale	22
Tabelle 5a: Clustergröße (Voxelzahl) der aktivierten frontalen Areale	23
Tabelle 5b: Clusterintensität (T-Wert) der aktivierten frontalen Areale	24
Tabelle 6: mittlere Volumen und die mittleren Intensitäten in Abhängigkeit vom angewendeten Paradigma	25
Tabelle 7a: Lateralitätsindex (Median \pm SD) für die frontalen Sprachareale	27
Tabelle 7b: Lateralitätsindex (Median \pm SD) für die temporo-parietalen Sprachareale	28
Abbildung 1: schematische Darstellung der Versuchsabläufe	11
Abbildung 2: Hämodynamische BOLD-Antwortkurve	18
Abbildung 3: Ergebnisse der aktivierten Voxelvolumina für das Wernicke-Areal	26
Abbildung 4: Ergebnisse der aktivierten Voxelvolumina für das Broca-Areal	27
Bild1 : Aktivierungsmuster der Paradigmen im fMRT	27

8 Danksagung

Abschließend sei Allen gedankt, die diese Arbeit in irgendeiner Weise unterstützt und zum erfolgreichen Abschluss beigetragen haben.

Prof. Dr. med. Olav Jansen danke ich für die Möglichkeit die Arbeit in seiner Abteilung durchführen zu können.

Dr. med. Ulf Jensen danke ich für seine Unterstützung sowie seine Geduld bei der Betreuung dieser Arbeit.

Stephan Wolff und **Michael Helle** danke ich für die hilfreiche Unterstützung bei der technischen Durchführung der Versuche.

Elfriede Fritzer aus dem Institut für Medizinische Informatik und Statistik danke ich herzlich für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung.

Dr. med. Achim Seitz danke ich für seine moralische Unterstützung und dass er diese Arbeit mehrmals Korrektur gelesen hat sowie für die kompetente Hilfe bei EDV-Angelegenheiten.

Meinen Eltern danke ich für ihre Unterstützung und dass sie mir mein Studium ermöglicht haben.

Zohreh Ghobadi danke ich dafür, dass es sie gibt.

Zu guter Letzt möchte ich mich bei allen Probanden bedanken, die Zeit für die Versuche fanden und gewissenhaft mitarbeiteten.

9 Lebenslauf

Persönliche Daten

Vorname: Zahra
 Nachname: Ghobadi
 Geburtsdatum: 24.03.1982
 Geburtsort: Teheran/ Iran
 Familienstand: ledig
 Eltern: Ashraf Sadat Tarighat
 Hassan Ghobadi

Auswanderung nach Deutschland 1996

Anschrift: Lüder-von-Bentheim Str. 18a, 28209 Bremen
 E-Mail: z.ghobadi@googlemail.com

Schulbildung

1997-2001: Schulzentrum Gymnasium Sebaldsbrück in Bremen
 2001-2003 Schulzentrum Walle, Gymnasium Langereihe in Bremen
 Zeugnis der allgemeinen Hochschulreife

Universitätsausbildung

Oktober 2003: Vorklinisches Studium an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
 August 2005: Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
 Oktober 2005: Klinisches Studium an der CAU- Kiel
 November 2009: Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung und Approbation

Berufliche Tätigkeit

März 2010 bis Juli 2011: Assistenzärztin im Zentrum für Radiologie und Nuklearmedizin des Klinikums Bremen-Ost, Bremen

Seit Juli 2011: Assistenzärztin der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie/ Nuklearmedizin, Neumünster