Aus der Klinik für Neurologie und Klinische Neurophysiologie
(Chefarzt: Prof. Dr. F. Tergau)
des St. Bernward Krankenhauses in Hildesheim

Sprachlateralisierung bei Patienten mit idiopathischem Stottern und bei gesunden Probanden:

Ein Vergleich der Ergebnisse funktioneller Magnetresonanztomografie mit denen der Diffusionstensorbildgebung

INAUGURAL – DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von
Nils Bonnkirch
aus
Worms

Göttingen 2012

Dekan:	Prof. Dr. rer. nat. H. K. Kroemer
I. Berichterstatter :	Prof. Dr. med. F. Tergau
II. Berichterstatter:	Priv.-Doz. Dr. rer. nat. G. Helms
III. Berichterstatter:	Prof. Dr. med. O. Gruber
Tag der mündlichen Prüfung:	16.12.2013

INHALT

1 EINLEITUNG 1

1.1 Idiopathisches Stottern 1

1.1.1 Prävalenz und Definition des idiopathischen Stotterns 1

1.1.2 Klinik des idiopathischen Stotterns 2

1.1.3 Theorien zur Pathophysiologie des Stotterns 3

1.1.3.1 Genetische Faktoren 3

1.1.3.2 Dominanzstörungen 3

1.2 Anatomische und physiologische Grundlagen der Sprachproduktion 4

1.2.1 Modelle der Sprachproduktion 4

1.2.2 Zytoarchitektur des Neokortex 6

1.2.3 Lateralisierung der Sprache und Hemisphärendominanz 7

1.3 Magnetresonanztomografie 8

1.3.1 BOLD fMRT 8

1.3.2 Diffusionsgewichtete Magnetresonanztomografie 9

1.4 Fragestellung und Zielsetzung 12

2 MATERIAL UND METHODE 13

2.1 Voruntersuchungen der Probanden 13

2.1.1 Händigkeit 13

2.1.2 Sprechflüssigkeit 13

2.2 Die Versuchspersonen 15

2.2.1 Versuchspersonen mit idiopathischem Stottern (Gruppe P und Subgruppe P_{schwer}) .. 16

2.2.2 Vergleichsgruppe (Gruppe N) 16

2.3 Das Messprotokoll 17

2.3.1 Wichtige Begriffe zur Beschreibung des Messprotokolls 17

2.3.2 Die MR-Untersuchung 18

2.3.3 Neuropsychologisches Testparadigma 19

2.4 Datenverarbeitung 20

2.4.1 Vorverarbeitung 21

2.4.1.1 Importierung der Daten 21

2.4.1.2 Artefaktbereinigung der fMRT-Daten 21

2.4.1.3 Einbettung in ein Koordinaten-System 22

2.4.2 Vorbereitung der diffusionsgewichteten Sequenzen 23

2.5 Bestimmung der Sprachlateralisierung ... 23
2.5.1 Auswertung und Festlegung der Region von Interesse bei den funktionellen Sequenzen ... 23
2.5.2 Berechnung der Lateralisierungsindizes ... 25
2.5.3 Region von Interesse bei den diffusionsgewichteten Sequenzen ... 26
2.5.4 Berechnung der Asymmetrieindizes ... 28

2.6 Methode der Statistischen Auswertung ... 28
2.6.1 Datenverarbeitung ... 28
2.6.2 Statistische Verfahren in Brainvoyager QX ... 29
2.6.3 Vergleich der Gruppen ... 29
2.6.3.1 Verteilung der Lateralisierungs- und Asymmetrieindizes ... 29
2.6.3.2 Nullhypothesen ... 30
2.6.3.3 Subgruppenbetrachtung ... 30
2.6.4 Prüfung der Gleichsinnigkeit des Lateralisierungs- und des Asymmetrieindex ... 31

3 ERGEBNISSE ... 32

3.1 Ergebnisse der Voruntersuchungen ... 32
3.1.1 Händigkeit ... 32
3.1.2 Sprechflüssigkeit ... 33

3.2 Aktivierung und Lateralisierung auf Grundlage der funktionellen Messungen ... 34
3.2.1 Gruppe N ... 34
3.2.1.1 Satzgenerierung ... 34
3.2.1.1.1 Aktivierung in der Broca-Region ... 34
3.2.1.1.2 Aktivierung in der Wernicke-Region ... 35
3.2.1.2 Wortgenerierung ... 36
3.2.1.2.1 Aktivierung in der Broca-Region ... 36
3.2.1.2.2 Aktivierung in der Wernicke-Region ... 36
3.2.2 Gruppe P ... 37
3.2.2.1 Satzgenerierung ... 37
3.2.2.1.1 Aktivierung in der Broca-Region ... 37
3.2.2.1.2 Aktivierung in der Wernicke-Region ... 38
3.2.2.2 Wortgenerierung ... 39
3.2.2.2.1 Aktivierung in der Broca-Region ... 39
3.2.2.2.2 Aktivierung in der Wernicke-Region ... 40
3.2.3 Gruppe P_{schwer} ... 41
3.2.3.1 Satzgenerierung ... 41
3.2.3.1.1 Aktivierung in der Broca-Region ... 41
3.2.3.1.2 Aktivierung in der Wernicke-Region ... 42
3.2.3.2 Wortgenerierung ... 43

3.2.3.2.1 Aktivierung in der Broca-Region ... 43
3.2.3.2.2 Aktivierung in der Wernicke-Region ... 43

3.3 Ergebnisse der diffusionsgewichteten Messungen ... 44
3.3.1 Gruppe N ... 44
3.3.1.1 ROIs mit Bezug auf die Aktivität während der Satzgenerierung ... 44
3.3.1.1.1 Broca ... 44
3.3.1.1.2 Wernicke ... 45
3.3.1.2 ROIs mit Bezug auf die Aktivität während der Wortgenerierung ... 46
3.3.1.2.1 Broca ... 46
3.3.1.2.2 Wernicke ... 46
3.3.2 Gruppe P ... 47
3.3.2.1 ROIs mit Bezug auf die Aktivität während der Satzgenerierung ... 47
3.3.2.1.1 Broca ... 47
3.3.2.1.2 Wernicke ... 48
3.3.2.2 ROIs mit Bezug auf die Aktivität während der Wortgenerierung ... 48
3.3.2.2.1 Broca ... 48
3.3.2.2.2 Wernicke ... 49
3.3.3 Gruppe P_{schwer} ... 50
3.3.3.1 ROIs mit Bezug auf die Aktivität während der Satzgenerierung ... 50
3.3.3.1.1 Broca ... 50
3.3.3.1.2 Wernicke ... 50
3.3.3.2 ROIs mit Bezug auf die Aktivität während der Wortgenerierung ... 51
3.3.3.2.1 Broca ... 51
3.3.3.2.2 Wernicke ... 52

3.4 Vergleich der Lateralisierungs- und Asymmetrieindizes ... 53
3.4.1 Gruppe N vs. Gruppe P ... 53
3.4.2 Subgruppenanalyse ... 53

3.5 Vergleich der Messmethoden fMRT vs. DTI ... 55

4 DISKUSSION ... 57

4.1 Besteht eine atypische Lateralisierung bei Stotternden? ... 57

4.2 Gibt es gleichsinnige morphologische Veränderungen bei Stotternden? ... 59

4.3 Erklärungsansatz für die gefundenen morphologischen Veränderungen ... 61

4.4 Wort- vs. Satzgenerierung zur Lokalisation der Sprachzentren ... 65

4.5 Abgrenzung gegenüber vorausgegangenen funktionellen Untersuchungen ... 66

4.6 Validität der funktionellen Messung **67**

4.7 Einflussfaktoren **69**

4.8 Klinische Implikationen **71**

4.9 Aussicht **73**

5 ZUSAMMENFASSUNG **74**

6 ANHANG **75**

6.1 Tabellen **75**

6.1.1 Lateralisierungsindizes Gruppe N 75
6.1.2 Lateralisierungsindizes Gruppe P 76
6.1.3 Lateralisierungsindizes Gruppe P_{schwer} 77
6.1.4 Asymmetrieindizes Gruppe N 78
6.1.5 Asymmetrieindizes Gruppe P 79
6.1.6 Asymmetrieindizes Gruppe P_{schwer} 80
6.1.7 Center of Gravity bei Region von Interesse im Bereich des Broca-Areals 81
6.1.8 Center of Gravity bei Region von Interesse im Bereich des Wernicke -Areals 83
6.1.9 Übersicht der Anamnese 85
6.1.10 Kooperation bei der Probandenrekrutierung und Datenerhebung Gruppe N 86

6.2 Abbildungen **87**

6.2.1 Verteilung der LIs in der Gruppe N 87
6.2.2 Verteilung der AIs in der Gruppe N 88
6.2.3 Verteilung der LIs in der Gruppe P 89
6.2.4 Verteilung der AIs in der Gruppe P 90

6.3 Anamnesebogen **91**

6.4 Inventar zur Stotterausprägung nach Glyndon D. Riley **93**

6.5 Leseprobe **95**

6.6 Händigkeitstest **96**

7 LITERATURVERZEICHNIS **97**

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

A	anterior
Abb.	Abbildung
ADC	Apparent-diffusion-coefficient
AI	Asymmetrieindex
aITS	anteriorer Bereich des Sulcus temporalis superior
aMTG	anteriorer Bereich des Gyrus temporalis medius
ant. Insel	anteriorer Anteil der Inselregion
APA	American Psychiatric Association
BA	Brodmann-Areal
BVQX	Brain Voyager QX® Software Paket
bzgl.	bezüglich
COR	koronare Schnittebene
D	Diffusionskoeffizient
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine Format
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DSM	Diagnostic And Statistical Manual Of Mental Disorders
DTI	Diffusionstensorbildgebung
EHI	Edinburgh-Händigkeits-Inventar
EPI	Echo-Planar-Imaging
FA	Fraktionelle Anisotropie
FDR	Falscherkennungsrate
FLASH	Fast Low Angle Shot
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomografie
ggf.	gegebenenfalls
GLM	Allgemeines lineares Modell
HRF	Hämodynamische Antwortfunktion
ICD	International Classification of Diseases
k. A.	keine Aktivierung
L	links

LFP	Lokales-Feld-Potential
LI	Lateralitätsindex
LQ	Lateralisationsquotient
MRT	Magnetresonanztomografie
o. g.	oben genannte
P	posterior
PET	Positronenemissions-Tomografie
pITS	posteriorer Bereich des Sulcus temporalis superior
PM	prämotorischer Kortex
pMTG	posteriorer Bereich des Gyrus temporalis medius
R	rechts
ROI	Region von Interesse
SAG	sagittale Schnittebene
Spt	parieto-temporaler Grenzbereich der Fissura Sylvii
SSI	Inventar zur Ausprägung des Stotterns
STC	Slice Time Course Data, Dateiformat BVQX
STEAM	Stimulated Echo Acquisition Method
STG	Gyrus temporalis superior
STS	Sulcus temporalis superior
T	Tesla, Einheit der Magnetfeldstärke
Tab.	Tabelle
TE	Echozeit
TR	Repetitionszeit
TRA	Transversale Schnittebene
u. a.	unter anderem
VBM	Voxelbasierte Morphometrie
VMR	High Resolution Volumetric MR Data, Dateiformat BVQX
vs.	versus
z. B.	zum Beispiel

1 EINLEITUNG

1.1 IDIOPATHISCHES STOTTERN

1.1.1 PRÄVALENZ UND DEFINITION DES IDIOPATHISCHEN STOTTERNS

Bei rund einem Prozent der Bevölkerung liegt ein idiopathisches Stottern vor (Bloodstein und Ratner 2008). Die Prävalenz und das Verhältnis der Geschlechter sind abhängig vom Alter. Im Kindesalter sind mehr Jungen als Mädchen betroffen, und zwar in einem Verhältnis von 2,3:1. Bis in das Erwachsenenalter nimmt die Zahl der betroffenen Männer im Verhältnis weiter zu, sodass bei den Erwachsenen ein Verhältnis von 4:1 (m:w) festzustellen ist. Darüber hinaus fällt auf, dass sich die Prävalenz im Kindesalter unterschiedlich zu der Prävalenz im Erwachsenenalter zeigt. So wurde eine Prävalenz von 1,4% im Kindesalter und eine Prävalenz von 0,53% im Erwachsenenalter ermittelt (Craig et al. 2002). Zurückzuführen ist die Abhängigkeit der Prävalenz vom Alter teilweise auf die spontane Remission des Stotterns. Ein großer Anteil der Betroffenen zeigt im Verlauf bis zur Adoleszenz eine spontane Remission und die Remissionsraten in den hierzu veröffentlichten Studien schwanken zwischen 39% und 79 % (Bloodstein und Ratner 2008). Man geht davon aus, dass in allen Kulturkreisen und ethnischen Gruppen Stottern als Redeflussstörung existiert. Die Häufigkeit der Erkrankung unterscheidet sich in den einzelnen Gesellschaften leicht voneinander (Zimmermann et al. 1983). Typischerweise beginnt das idiopathische Stottern im Kindesalter, meist zwischen dem dritten und vierten Lebensjahr, wobei Männer in einem Verhältnis von 4:1 häufiger betroffen sind als Frauen (Bloodstein und Ratner 2008).

In dem Katalog der internationalen Klassifikationen von Krankheiten der Weltgesundheitsorganisation (ICD[1]) wird die Redeflussstörung Stottern in dem Kapitel IV, dem Kapitel für „Psychische- und Verhaltensstörungen“, und hier in dem Unterabschnitt „Verhaltens- und emotionale Störungen mit Beginn in der Kindheit und Jugend“, unter dem ICD-Code F98.5 gelistet (Graubner und DIMDI 2012). Die dort angegebene Definition für Stottern lautet: „Hierbei ist das Sprechen durch häufige Wiederholung oder Dehnung von Lauten, Silben oder Wörtern, oder durch häufiges Zögern und Innehalten, das den rhythmischen Sprechfluss unterbricht, gekennzeichnet. Es soll als Störung nur klassifiziert werden, wenn die Sprechflüssigkeit deutlich beeinträchtigt ist“ (Graubner und DIMDI 2012, S. 223).

Im Standardwerk der American Psychiatric Association (APA), dem Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Version IV (DSM IV) wird die Definition des ICD

[1] Die Abkürzung leitet sich von dem englischen Begriff International Classification of Diseases ab. In der vorliegenden Arbeit wurde der Katalog ICD-10-GM Version 2012 verwendet.

noch durch die Dimension der Beeinträchtigung ergänzt (APA 2000). So wird explizit die Beeinträchtigung der sozialen Kommunikation, bedingt durch die Sprechflussstörung, als Diagnosekriterium aufgeführt. Darüber hinaus wird im DSM hervorgehoben, dass die Störung des Redeflusses nicht durch ein anderes Defizit der Sensorik oder Motorik bedingt sein darf.

Beide o. g. Kataloge unterscheiden keine Unterformen des Stotterns. Sekundäre Formen des Stotterns, wie z. B. das neurogene Stottern, welches nach einer Schädigung von Nervenzellen auftritt, sowie das psychogene Stottern werden in den genannten Katalogen nicht gelistet und werden auch in dieser Arbeit nicht weiter berücksichtigt.

1.1.2 Klinik des idiopathischen Stotterns

Stottern zählt zu den sprechmotorischen Redeflusstörungen und beeinträchtigt somit die interpersonelle Kommunikation des Betroffenen. Die Symptomatik des Stotterns tritt sowohl bei der mitteilenden als auch bei der nicht-kommunikativen Sprache auf. Symptomatisch wird hierbei nicht nur der Redefluss, sondern auch Respiration, Phonation, Artikulation, Sprechablauf und Motorik können Anteile an der Symptomatik des Stotterns haben.

Die Störungen im Redefluss, auch als Primärsymptom bezeichnet, manifestieren sich in Wiederholungen, Dehnungen und Blockierungen von Worten und Teilworten. Bei den Wiederholungen werden entweder Teilworte wie Laute und Silben oder ganze Worte und Satzteile unwillkürlich wiederholt. Bei den Blockierungen ist es den Betroffenen plötzlich nicht mehr möglich zu sprechen. Diese Blocks können sowohl am Anfang als auch mitten in einem Satz oder Wort vorkommen. Während einer Dehnung werden einzelne Silben oder Wortteile über das normale Maß hinaus gedehnt und somit wird der Redefluss verzögert. Als Sekundärsymptome werden die verschiedenen, nicht direkt die Sprechflüssigkeit betreffenden Auffälligkeiten während des Stotterns bezeichnet. Es können motorische Entäußerungen wie Mitbewegungen von Extremitäten, des Rumpfes oder des Kopfes beobachtet werden. Davon werden sogenannte Grimassierungen unterschieden, Mitbewegungen der mimischen Gesichtsmuskulatur, die während der Phasen von Sprechunflüssigkeiten auftreten. Um Repetitionen oder Blockierungen zu vermeiden, fügen manche Betroffene Flicklaute oder –wörter ein. Diese Flickworte können z. B. Füllwörter wie „ja-ja“, „eh“ oder „also“ sein.

Ein wesentlicher Aspekt der Klinik des Stotterns ist die Entstehung einer Sprechangst. Viele Betroffene vermeiden die Kommunikation durch Sprechen, um so nicht stottern zu müssen.

1.1.3 Theorien zur Pathophysiologie des Stotterns

Die Ursache des Stotterns ist, trotz intensiver Bemühungen der letzten Jahrzehnte, unklar. Eine Vielzahl an Theorien und einzelnen Fakten wurde in den letzten Jahren erhoben. Die wichtigsten Erklärungsansätze seien an dieser Stelle genannt.

1.1.3.1 Genetische Faktoren

Bereits in den dreißiger Jahren des letzten Jahrhunderts wurde der Zusammenhang zwischen Stottern und der familiären Häufung untersucht. Stotternde Personen haben in mehr als 50% der Fälle einen stotternden Familienangehörigen.

Ebenfalls für eine genetische Komponente bei der Entstehung von Stottern sprechen die Ergebnisse von Zwillingsstudien. Diese zeigten, dass das Risiko für einen monozygoten Zwilling, ebenfalls ein Stottern zu entwickeln, wenn sein oder ihr Zwilling stottert, deutlich erhöht ist (Howie 1981).

Der genaue Weg der genetischen Übertragung ist bis heute nicht eindeutig geklärt. Es gibt Hinweise auf die Übertragung durch ein bisher nicht eindeutig zu benennendes Allel, dessen Penetranz von zwei wesentlichen Faktoren abhängig zu sein scheint. Zum einen soll das Geschlecht und zum anderen die Frage, ob ein Elternteil ebenfalls gestottert hat, ein maßgeblicher Faktor für die Penetranz des Stotterns darstellen. So wurde in einer Studie eine Penetranz bei einem Mann, dessen Vater oder Mutter stottert, von 67% (Viswanath et al. 2004) ermittelt.

Neuere Studien postulieren die These, dass es einen Zusammenhang zwischen Mutationen von Chromosom 12 und Stottern gibt (Riaz et al. 2005). Es soll Zusammenhänge zwischen Mutationen von insgesamt drei Genen (GNPTAB, GNPTG und NAGPA) des Chromosoms 12 geben. Diese Chromosomen codieren Enzyme des lysosomalen Stoffwechsels (Kang et al. 2010).

1.1.3.2 Dominanzstörungen

Die Untersuchungen von Orton und Travis (1929) begründeten die These, dass Stottern durch eine pathologische Interaktion der beiden Hemisphären während des Sprechens zu erklären sei. Sie postulierten, dass der Vorgang des Sprechens ein hohes Maß an koordinativer Leistung der beiden Hemisphären voraussetze, welche nur optimal ablaufen könne, wenn während des Sprechvorgangs eine der Hemisphären die andere dominiere und für den Moment des Sprechens so die nötige Muskulatur steuere. Sie sprachen in ihrer Arbeit von einer dominanten und einer nichtdominanten Hemisphäre. Darüber hinaus verbanden sie ihre Hypothese mit der Beobachtung, dass die meisten Stotternden Linkshänder seien. Orton und Travis schlussfolgerten daraus, dass eine pathologische Dominanz die Ursache für das Stottern sei.

Obgleich die Orton-Travis-Theorie heute als überholt gilt, so wird eine Asymmetrie zwischen den beiden Hemisphären bei Patienten mit idiopathischem Stottern auch in neu-

eren Untersuchungen bestätigt (Braun et al. 1997; De Nil et al. 2000; Wood et al. 1980).

1.2 ANATOMISCHE UND PHYSIOLOGISCHE GRUNDLAGEN DER SPRACHPRODUKTION

1.2.1 MODELLE DER SPRACHPRODUKTION

Mitte des 19. Jahrhunderts wurde, erstmals von Paul Broca und nur wenige Jahre später auch von Carl Wernicke, der Zusammenhang zwischen einem funktionellen Defizit bei der Sprachproduktion bzw. bei dem Sprachverständnis und einer anatomischen Struktur im menschlichen Gehirn untersucht. Broca beschrieb in seiner Arbeit einen Patienten, der nach einer Läsion im linken Gyrus frontalis inferior nicht mehr in der Lage gewesen sein soll zu sprechen und stattdessen nur noch die Silbe „Tan“ geäußert habe. Die Fähigkeit, Aufforderungen zu befolgen oder Fragen adäquat durch Gesten zu beantworten, sei bei dem Patienten erhalten geblieben. Broca schlussfolgerte, dass der Gyrus frontalis inferior der linken Hemisphäre das „Sprachzentrum“ enthalten müsse. Als Broca-Sprachzentrum bezeichnet man heute den Bereich der Pars opercularis und zum Teil auch den Pars triangularis des Gryrus frontalis inferior. Es wird als das motorische Sprachzentrum verstanden, welches für die Steuerung der für das Sprechen notwendigen motorischen und koordinativen Abläufe notwendig ist. Eine Läsion in diesem Bereich, wie z. B. durch ein Trauma oder im Rahmen einer akuten Ischämie im Stromgebiet der Arteria cerebri media links, führt klinisch zu einer motorischen Aphasie, wie sie auch Brocas Patient 1861 zeigte (Ackermann und Riecker 2010). Diesem motorischen Sprachzentrum steht das sensorische, nach seinem Erstbeschreiber Wernicke benannte Sprachzentrum gegenüber. Es grenzt lateral direkt an die Heschl-Querwindung und liegt somit im Gyrus temporalis superior des Temporallappens. Bei einer Läsion in diesem Bereich ist das Verstehen von Sprache nicht mehr möglich. Worte können jedoch noch deutlich artikuliert werden, da die motorische Steuerung des Sprechvorgangs nicht beeinträchtigt ist. Das adäquate Antworten auf Fragen ist nicht mehr möglich, meist äußert der Betroffene nur eine Aneinanderreihung von Wörtern ohne sinnvollen Zusammenhang (Dronkers et al. 2000).

Diese beiden beschriebenen Sprachzentren sind Anteile der Hirnrinde, der grauen Substanz. Bereits in der Arbeit von Wernicke wird, neben der motorischen und der sensorischen Störung von Sprache, auch die Möglichkeit diskutiert, dass die Schädigung von Verbindungsfasern der beiden Zentren eine Sprachstörung bedingen kann.

Ende der sechziger Jahre des 20. Jahrhunderts fasste Norman Geschwind die Kenntnisse über die beiden Sprachzentren und deren Verbindungen in einem Modell zusammen. Es wurde im Wernicke-Geschwind-Modell postuliert, dass die beiden Zentren

über den Fasciculus arcuatus in direkter Verbindung stehen und akustisch wahrgenommene Sprache nach der Verarbeitung im primären auditorischen Kortex, im Wernicke-Sprachzentrum, interpretiert und ausgewertet wird. Anschließend würden über den Fasciculus arcuatus die efferenten Informationen des Wernicke-Sprachzentrums zum Broca-Sprachzentrum geleitet, um dort die motorische Antwort zu generieren. Von hier aus würden die entsprechenden Areale des Motorkortex aktiviert, um die für das Sprechen notwendigen Muskelgruppen zu steuern (Geschwind 1970).

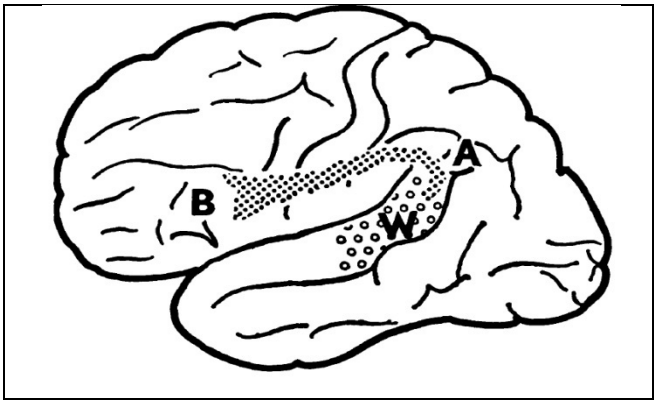


Abb. 1.1 Die Abb. skizziert die Lage des Broca- und des Wernicke-Areals sowie deren Verbindung über den Fasciculus arcuatus (Geschwind 1970, S. 941).

Dieses unidirektionale und serielle Modell der Sprache gilt als überholt und vernachlässigt neuere Studienergebnisse, welche eine solch strenge Abfolge von Verarbeitungsschritten nicht bestätigen.

Darüber hinaus zeigen funktionelle Studien, dass neben den beiden klassischen Sprachzentren noch andere Bereiche des Kortex eine wichtige Rolle bei der Generierung und dem Verstehen von Sprache spielen.

Basierend auf diesen Erkenntnissen entstand das Duale-Strom-Modell der funktionellen Anatomie der Sprache (Hickok und Poeppel 2007). Bei diesem Modell wird angenommen, dass das neuronale Netzwerk der Sprache aus zwei Komponenten besteht. Einer der beiden Anteile ist der ventrale Sprachfluss *(engl.: ventral stream)*, welcher zusammen mit dem dorsalen Sprachfluss *(engl.: dorsal stream)* das gesamte Netzwerk zur Sprachgenerierung darstellt.

Laut diesem Modell bildet die erste Stufe der Verarbeitung von Sprache Areale im Bereich des auditorischen Kortex, in dem eine erste Vorverarbeitung des Gehörten stattfindet. Im nächsten Schritt beginnt im Bereich des Sulcus temporalis superior (STS) die phonologische Verarbeitung. Nach diesem Punkt teilt sich das Netzwerk in die zwei großen Hauptäste, den ventralen- und den dorsalen Sprachfluss auf. Der dorsale Sprachfluss repräsentiert sensorische und phonologische Informationen, welche zum artikulatorischen Netzwerk, bestehend u. a. aus dem prämotorischen Kortex (PM), weitergeleitet werden. Hierbei wird von einer linksseitigen Dominanz des dorsalen Sprachflusses ausgegangen. Der dorsale Sprachfluss enthält in erster Linie die motorischen Funktionen der Sprachgenerierung.

Der ventrale Sprachfluss soll bei der Deutung des Gehörten und bei der Einordnung in lexikalische Muster beteiligt sein. Anatomische Strukturen des ventralen Sprachflusses sind laut Hickok und Poeppel (2007) zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht eindeutig zu definieren, enthalten wohl aber Anteile des vorderen und hinteren Teils des Gyrus temporalis medius (aMTG, pMTG) sowie Bereiche des vorderen und hinteren Sulcus temporalis inferior (aITS, pITS). Auch die Frage nach einer möglichen Lateralisierung dieser Funktionen ist noch ungeklärt, es wurde jedoch eine leichte Asymmetrie zugunsten der linken Hemisphäre von Hickok und Poeppel (2007) postuliert.

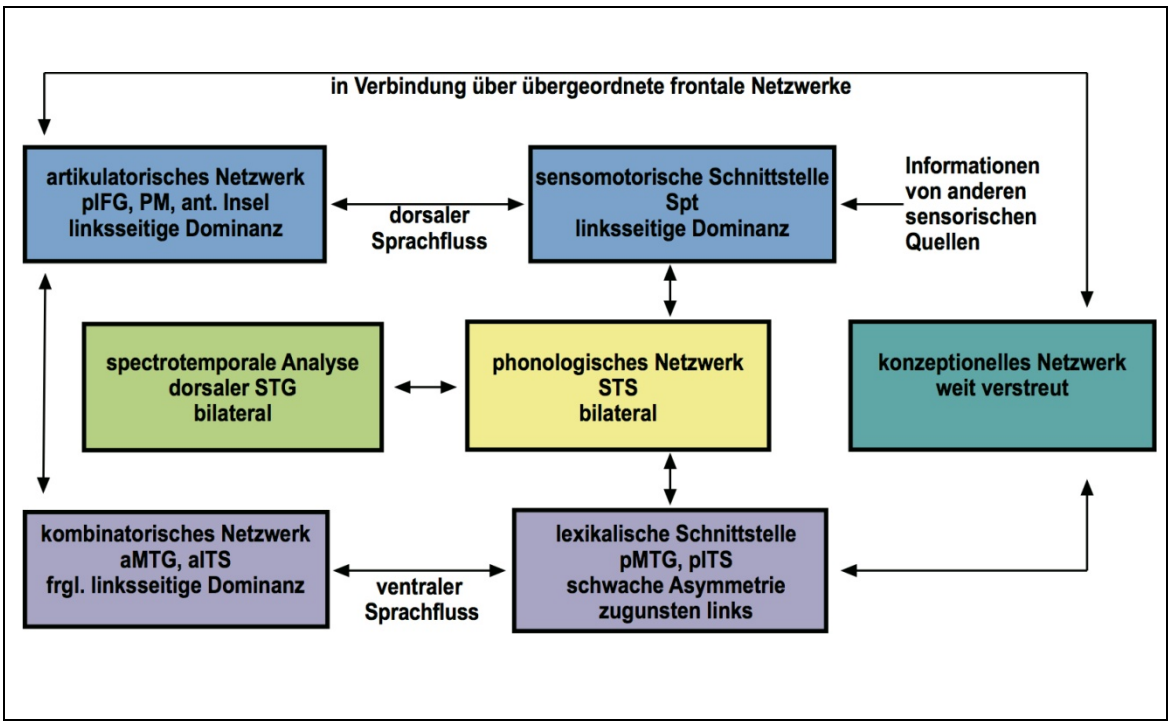


Abb. 1.2 Schematisches Diagramm des Dualen-Strom-Modells der funktionellen Anatomie der Sprache (nach Hickok und Poeppel 2007, S. 395). pIFG: posteriorer Anteil des Gyrus frontalis inferior, PM: prämotorischer Kortex, ant. Insel: anteriorer Anteil der Inselregion, Spt: parieto-temporaler Grenzbereich der Fissura sylvii, dorsaler STG: dorsaler Anteil des Gyrus temporalis superior, STS: Sulcus temporalis superior, aMTG: anteriorer Anteil des Gyrus temporalis medius, pMTS: posteriorer Anteil des Gyrus temporalis medius, aITS: anteriorer Anteil des Sulcus temporalis inferior, pITS: posteriorer Anteil des Sulcus temporalis inferior

1.2.2 Zytoarchitektur des Neokortex

Die ersten Studien zur funktionellen Anatomie des Gehirns beruhten zunächst auf klinischen Beobachtungen und der Zuordnung zu makroskopisch sichtbaren Läsionen. Diesen makroskopischen Beobachtungen steht die Arbeit von Brodmann aus dem Jahre 1909 gegenüber. Brodmann (1909) differenzierte die Oberfläche des Kortex mittels zytoarchitektonischer und somit mikroskopischer Untersuchungen und kartografierte diese. In seiner Arbeit unterteilt er das Gehirn von Säugetieren in insgesamt 52 verschiedene Areale. Areal 44 und 45 entsprechen dem Broca-, während Areal 22 und 42 dem Wernicke-Sprachzentrum entsprechen.

Auch heute noch nutzt man die Brodmann-Areale (BA) zur Orientierung. Die Karte der BA alleine reicht jedoch nicht aus, um funktionelle Gebiete, wie das Sprachzentrum, sicher innerhalb jedes Individuums zu lokalisieren. Ursache hierfür ist die ungenaue Übereinstimmung der BA mit der neuronalen Aktivität, welche in funktionellen Messungen ermittelt wurde.

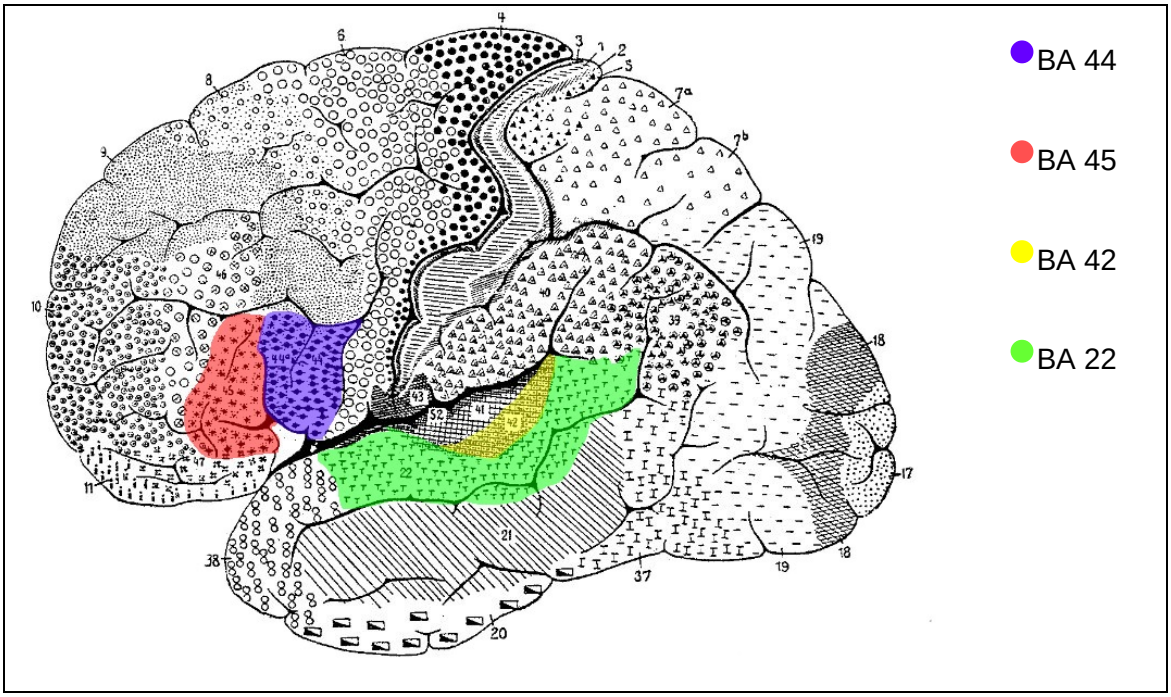


Abb. 1.3 Seitliche Aufsicht auf das Gehirn mit den Brodmann-Arealen (Brodmann 1909, S. 131).

1.2.3 Lateralisierung der Sprache und Hemisphärendominanz

Die Funktion der Sprache ist im menschlichen Gehirn lateralisiert. Hierunter wird verstanden, dass das motorische Sprachzentrum überwiegend auf nur einer der beiden Großhirnhemisphären angelegt ist. Mit dem Begriff „dominant“ wird die Hemisphäre bezeichnet, in welcher sich das Sprachzentrum befindet.

Rund 97% der Rechtshänder zeigen eine Lateralisierung der Sprache zur linken Hemisphäre. Die übrigen 3% der Rechtshänder zeigen eine rechtshemisphärische Dominanz bzw. eine bilaterale Sprachproduktion. Bei linkshändigen Menschen geht man davon aus, dass 70% eine linksseitige Sprachdominanz aufweisen und 30% entweder bilateral oder rechtshemisphärisch angelegte Sprachzentren haben (Hickok und Poeppel 2007).

Dies bedeutet im Umkehrschluss, dass bei jedem Individuum die Möglichkeit besteht, dass eine Sprachdominanz auf der linken, auf der rechten oder auf beiden Hemisphären besteht.

Mit dem Aufkommen von neurochirurgischen Eingriffen im Bereich des Sprachzentrums, z. B. in der Epilepsie- oder Tumorchirurgie, begann die Suche nach Testverfahren zur sicheren Prüfung der Sprachdominanz. Ziel solcher Verfahren ist es, bereits präoperativ den möglichen Schaden an funktionell wichtigem Gewebe abschätzen zu können. Ein zuverlässiger, jedoch invasiver Test wurde in den sechziger Jahren des 20. Jahrhunderts eingeführt, der Sodium-Amobarbital- oder Wada-Test (Wada und Rasmussen 2007). Hierbei wird in die die jeweilige Hemisphäre versorgende Arteria carotis interna das auf GABA-Rezeptoren wirkende Barbiturat Amobarbital injiziert und somit eine Hemisphäre nahezu vollständig in ihrer Funktion blockiert. Ist nach der Blockade der linken Hemisphäre das Sprechen und die Spracherkennung für den Patienten unmöglich geworden, so ist davon auszugehen, dass der Patient seine Sprachdominanz links besitzt. Dieses Verfahren ist entsprechend invasiv und birgt eine Komplikationsrate von ca. 3%.

Mithilfe der fMRT versuchten bereits in den neunziger Jahren Forschungsgruppen, z. B. Binder et al. (1996), weniger invasive Alternativen zu etablieren. Bis zum jetzigen Zeitpunkt konnten die nichtinvasiven Verfahren die invasiven Methoden nicht vollständig ersetzen. Ein wesentlicher Grund, speziell bei den Verfahren zur Testung der Sprachdominanz, ist die hohe Spannbreite der Messergebnisse der funktionellen Messungen.

1.3 MAGNETRESONANZTOMOGRAFIE

Zur Datengewinnung wurde die funktionelle Magnetresonanztomografie (fMRT) und die Diffusionstensorbildgebung (DTI) genutzt. Da diese beiden Verfahren eine so zentrale Stellung in der Methodik dieser Arbeit haben, soll ein kurzer Überblick über die Grundlagen der fMRT und DTI gegeben werden.

1.3.1 BOLD FMRT

Die fMRT ist eine nichtinvasive Methode zum indirekten Nachweis neuronaler Aktivität *in vivo*. Als ein gut untersuchtes Verfahren bei neurophysiologischen Fragestellungen gilt das BOLD fMRT (Ogawa et al. 1990; 1993). Hierbei steht BOLD für *blood oxygen level dependent* und wurde in den 1980er Jahren entwickelt. Das Messprinzip der BOLD fMRT basiert auf den unterschiedlichen magnetischen Eigenschaften des Hämoglobins im oxygenierten bzw. desoxygenierten Zustand. Eine Entdeckung, die bereits 1935 durch Pauling (1935) beschrieben wurde. Neuronale Aktivität geht mit einem erhöhten Sauerstoffverbrauch einher. Erythrozyten mit oxygeniertem Hämoglobin geben den Sauerstoff an das aktive Gewebe ab und nehmen Kohlendioxid auf, wodurch aus dem oxygenierten Hämoglobin desoxygeniertes Hämoglobin entsteht. Darüber hinaus verändert sich der lokale Blutfluss während der neuronalen Aktivität.

Diese Veränderungen im Blutfluss verlaufen in drei aufeinanderfolgenden Phasen. Zu Beginn der neuronalen Aktivität besteht noch ein Missverhältnis zwischen angebotener und benötigter Menge an Sauerstoff, da der Blutfluss, trotz des erhöhtem Sauerstoffbedarfes, noch nicht angestiegen ist. Mit einer zeitlichen Latenz steigt der zerebrale Blutfluss in dem aktivierten Areal an und erreicht nach ca. 4-6 Sekunden ein Plateau, welches anhält, solange das Gewebe des lokalen Neuronenverbandes aktiviert ist. Während dieser Phase wird mehr oxygeniertes Blut angeboten, als benötigt wird. Daraus ergibt sich eine relative Erhöhung des oxygenierten, diamagnetischen Hämoglobins und ein Abfall des paramagnetischen Hämoglobins im Bereich des aktiven Gewebes. Diese Konstellation führt zu einer Homogenisierung des Magnetfeldes in diesem Areal, was als Zunahme des messbaren Signals detektiert werden kann.

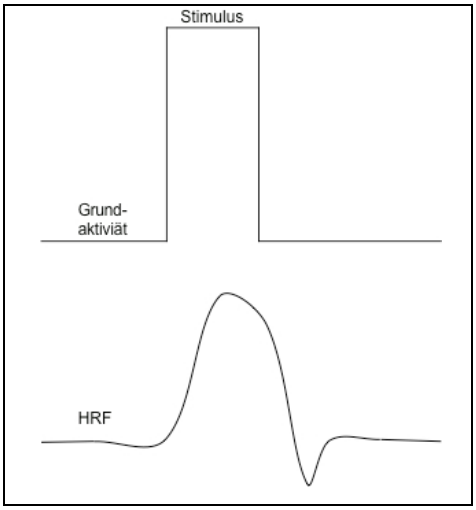


Abb. 1.4 Darstellung eines Rechteckreizes und die entsprechende Signalveränderung, berechnet mithilfe der HRF.

Die physiologischen Konzentrationsänderungen im Blutfluss des aktivierten Gewebes unterliegen der Grundannahme, dass die regionale Hirndurchblutung an den metabolischen Bedarf des Gewebes gekoppelt ist und dass dieser Bedarf durch die Aktivität der Synapsen bestimmt wird. Der Nachweis für die tatsächliche Kopplung der neuronalen Aktivität und des gemessenen BOLD-Signals konnte durch den Vergleich von BOLD-Signalen mit den Messergebnissen von Lokalen-Feld-Potentialen (LFP) erbracht werden (Logothetis et al. 2001). Nach Beendigung der neuronalen Stimulation fällt der Blutfluss zurück auf seinen normalen Wert. Dieser Abfall erfolgt mit einem zeitlichen Versatz von ca. 10 Sekunden. Mithilfe der sogenannten hämodynamischen Antwortfunktion (HRF[2]) lässt sich dieses physiologische Verhalten und daraus resultierende messbare Signal beschreiben. In Abb. 1.4 ist dargestellt, welche messbare Veränderung im Blutfluss bei einer Aktivierung, in diesem Beispiel ein Rechteckreiz, im Idealfall zu erwarten ist.

1.3.2 Diffusionsgewichtete Magnetresonanztomografie

Das oben beschriebene Verfahren der fMRT kann jedoch nur für die Untersuchung der grauen Substanz genutzt werden. Möchte man die für kognitive Leistungen ebenso bedeutsame Morphologie innerhalb der weißen Substanz in die Untersuchung mit einbeziehen, so bedarf es einer anderen Methode.

Unter dem Begriff der Diffusion versteht man die zufällige Verteilung von Molekülen in einem Medium aufgrund der Brownschen Molekularbewegung. Albert Einstein (1905)

[2] Abgeleitet von dem englischen Begriff *haemodynamic response function*.

und Marian von Smoluchowski (1906) formulierten unabhängig voneinander die Theorie für die Brownsche Bewegung und führten diese auf die thermische Energie der Moleküle zurück. Die Molekularbewegung ist abhängig von der Umgebungstemperatur, der Dichte und dem Aggregatzustand. Jedes Medium besitzt einen für sich charakteristischen Diffusionskoeffizienten D[3]. Idealerweise bewegen sich die diffundierenden Teile in einer Flüssigkeit ungehindert von Barrieren in alle Richtungen des Raumes. Ein Beispiel für einen solchen Idealfall ist die Diffusion von Wasserstoffkernen in einem Medium aus Wasser. Diese Art der Diffusion wird als isotrop bezeichnet und steht im Gegensatz zu der anisotropen Diffusion. Bei der anisotropen Diffusion ist die freie Diffusion aufgrund von Barrieren nicht möglich. Es gilt, dass die diffundierenden Teilchen beispielsweise innerhalb einer Zelle durch intrazelluläre Strukturen an ihrer Ausbreitung gehindert werden und durch die vorgegebenen biologischen Barrieren in bestimmte Richtungen diffundieren. Untersucht man biologisches Gewebe wie das Gehirn, so muss von einer anisotropen Diffusion ausgegangen werden.

Stejskal und Tanner (1965) konnten zeigen, dass es möglich ist, die Diffusion von Wasserstoffmolekülen mithilfe von Magnetgradientenfeldern zu messen. Le Bihan et al. (1986) nutzten diese Grundlagen, um die Diffusion von Wasserstoffkernen mittels MRT *in vivo* zu untersuchen. Quantitativ lässt sich die Diffusionsstärke durch den *Apparent-diffusion-coefficient* (ADC) beschreiben. Ein hoher ADC-Wert drückt einen hohen Grad an Diffusion innerhalb des betrachteten Voxels aus, während ein niedriger Wert für eine geringer ausgeprägte Diffusion im untersuchten Bereich steht. In den sog. ADC-Karten werden die ADC-Werte der untersuchten Bildpunkte mithilfe von Grauwerten dargestellt. Hierbei zeigen helle Bereiche einen hohen ADC-Wert und dunklere Bildpunkte einen niedrigeren ADC-Wert.

Eine genauere Darstellung der Faserverläufe innerhalb der weißen Substanz wird durch die DTI ermöglicht, welche auf der reinen diffusionsgewichteten MRT basiert. Bei der DTI erhält man mittels Berechnung des sog. Diffusions-Tensors die Hauptrichtung der Diffusion innerhalb eines Bildpunktes. Der Diffusions-Tensor besteht aus einer 3x3-Matrix von Vektoren, den sogenannten Eigenvektoren und den entsprechenden Eigenwerten. Hierbei geben die Eigenvektoren die Richtungen der Diffusion und die Eigenwerte den Betrag dieser an.

Wie oben erläutert, liegt bei der Diffusion von Wasserstoffkernen im zentralen Nervensystem keine isotrope, sondern eine anisotrope Diffusion vor. Im Bereich der weißen Substanz verläuft die Diffusion der Wasserstoffkerne entlang der Axone, da diese für die diffundierenden Teilchen eine Barriere darstellen. Es ist somit möglich, durch die DTI indirekt die Faserverläufe in der weißen Substanz darzustellen.

[3] D wird angegeben in Fläche pro Zeit [mm^2 / s]

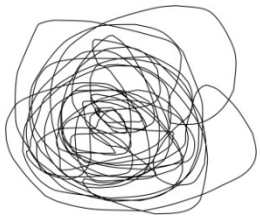
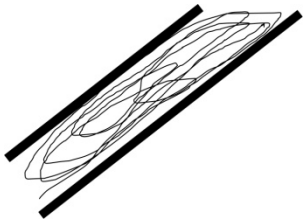
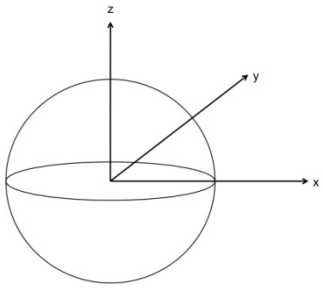
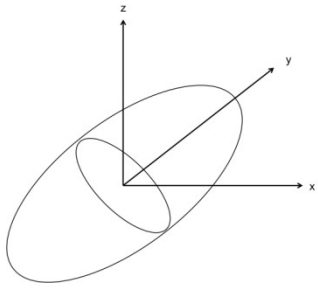
	Isotropie *freie Diffusion, z. B. in Wasser*	**Anisotropie** *durch biologische Barrieren eingeschränkte Diffusion*
Schematische Darstellung der Bewegungsbahn der diffundierenden Teilchen, links ohne Barrieren und rechts mit Axonen, die die Diffusion als natürliche Barriere limitieren.		
Geometrische Modellvorstellung der Diffusion mittels Ellipsoid.		

Abb. 1.5 Nach Murkherjee et al. (2008, S. 636), schematische Darstellung und geometrische Modellvorstellung von Isoptropie und Anisotropie.

Neben der tatsächlichen Hauptrichtung der anisotropen Diffusion ist es mithilfe der fraktionellen Anisotropie (FA) möglich, die Gerichtetheit der Diffusion zu quantifizieren (Mukherjee et al. 2008). Fällt beispielsweise der erste Eigenvektor deutlich größer als die anderen Eigenvektoren aus, so ergibt sich ein hoher FA-Wert. Entsprechend klein wird der FA-Wert, sollten alle Eigenvektoren etwa den gleichen Betrag haben. Der FA-Wert bewegt sich immer zwischen 0 und +1. Werte nahe +1 stehen für eine stark gerichtete Diffusion, während Werte nahe 0 einer nahezu ungerichteten oder isotropen Diffusion entsprechen. In Bereichen der weißen Substanz, in der viele Faserbündel parallel verlaufen und z. B. Komissuren bilden, ist ein hoher FA-Wert zu erwarten, während in Bereichen der grauen Substanz der FA-Wert klein ist. Demyelinisierungsprozesse und inkohärente Faserverläufe beeinflussen den FA-Wert und können durch eine Abweichung im FA-Wert indirekt nachgewiesen werden.

1.4 FRAGESTELLUNG UND ZIELSETZUNG

Bereits zu einem frühen Zeitpunkt der Ursachenforschung der Sprechstörung Stottern stand eine mögliche pathologische Lateralisierung der Sprachfunktion (Braun et al. 1997) im Fokus der Untersuchungen. Im Verlauf der Ursachensuche fanden sich neben funktionellen Unterschieden auch strukturelle Seitenunterschiede bei stotternden Probanden (Sommer et al. 2002).

Die Fragestellung der vorliegenden Studie lautete: Unterscheidet sich die Sprachlateralisierung bei Menschen mit idiopathischem Stottern von der Lateralisierung bei flüssig sprechenden Menschen? Geht diese womöglich atypische funktionelle Lateralisierung der Sprachfunktion auch mit einer gleichsinnigen morphologischen Asymmetrie einher? Es wurde ein Schwerpunkt bei der Betrachtung der Lateralisierung und Asymmetrie auf die sog. klassischen Sprachzentren gelegt.

Um die Frage der Lateralisierung zu beantworten, wurden zwei etablierte Verfahren der MRT kombiniert. Zur Erfassung der funktionellen Lateralisierung der Sprache wurde die fMRT genutzt. Ausgehend von den mittels fMRT ermittelten Sprachzentren wurde die FA in der angrenzenden weißen Substanz untersucht. Überdies sollte geklärt werden, inwieweit eine Kombination der beiden Messverfahren bei der Untersuchung der Sprachlateralisierung von Vorteil ist.

In Abgrenzung zu bisherigen Studien (Kell et al. 2009; Preibisch et al. 2003; Sommer et al. 2002) wurde die Frage der Lateralisierung und Asymmetrie nicht ausschließlich mithilfe von Gruppenanalysen betrachtet. Stattdessen erfolgte die Auswertung zunächst individuell und erst im zweiten Schritt der Auswertung wurden die Ergebnisse der Gruppen miteinander verglichen. Ebenfalls in Abgrenzung zu vorausgegangenen Studien (Preibisch et al. 2003; Van Borsel et al. 2003) wurde ein neuropsychologisches Testparadigma gewählt, bei welchem die Probanden aktiv Sprache generierten.

2 MATERIAL UND METHODE

2.1 VORUNTERSUCHUNGEN DER PROBANDEN

Vor Untersuchungsbeginn wurde geprüft, ob alle Probanden die Einschlusskriterien erfüllten. Neben einer ausführlichen Anamnese standen das Testen der Händigkeit und die Untersuchung der Sprechflüssigkeit im Mittelpunkt.

2.1.1 HÄNDIGKEIT

Zur Erfassung der Händigkeit wurde das etablierte Edinburgh-Händigkeits-Inventar verwendet (EHI). Dieser zehn Fragen umfassende Fragebogen ermittelt die bevorzugte Hand des Probanden bei zehn alltäglichen Tätigkeiten, die von kulturellen, sozioökonomischen und geschlechtsspezifischen Faktoren unbeeinflusst sind (Oldfield 1971).

Im Anschluss an den Test konnte der sogenannte Lateralitätsquotient (LQ) errechnet werden, indem die Anzahl der mit links durchgeführten Items (L) von der Anzahl der mit rechts bearbeiteten (R) subtrahiert wurde und durch die Summe beider (L+R) dividiert wurde. Nachdem das Ergebnis des Quotienten mit 100 multipliziert wurde, erhielt man einen LQ zwischen +100 und -100.

$$\mathbf{LQ = 100 \times (R-L)/(R+L)}$$

In Anlehnung an Oldfield (1971) wurde ein LQ von mindestens +40 als Grenze für die Rechtshändigkeit festgelegt.

2.1.2 SPRECHFLÜSSIGKEIT

Vor den Messungen wurden alle Probanden einer Diplom-Logopädin vorgestellt. Hierbei wurde eine Anamnese mit dem Schwerpunkt Sprachentwicklung erhoben sowie der Test *Stuttering Serverity Instrument* (SSI (Riley 1972)) durchgeführt.

Ziel der Voruntersuchung war es, einerseits die Schwere der Sprechstörung der Stotternden zu objektivieren, andererseits die Diagnose des idiopathischen Stotterns zu überprüfen. Bei den Normalprobanden wurden durch die Untersuchung relevante Sprach- oder Sprechstörungen ausgeschlossen.

Jeder Proband wurde gebeten verschiedene Sprechproben abzugeben. Während der ersten Sprechprobe lasen die Probanden einen Text vom Papier ab. Die Sprechprobe wurde mit einer Videokamera aufgezeichnet, um eventuell auftretende motorische Phänomene, wie z. B. Faszikulationen während des Sprechens, retrospektiv beurteilen zu können. Ergänzend wurde die Sprechprobe mit einem digitalen Diktiergerät aufgezeichnet.

Im Anschluss an die Leseprobe folgte ein freier Text. Hierbei wurden den Probanden offene Fragen gestellt, wie zum Beispiel: „Erklären Sie mir bitte den Fußweg vom Göttinger Bahnhof zum Klinikum!“ oder „Was haben Sie gestern zwischen dem Aufstehen am Morgen und dem Zubettgehen am Abend alles gemacht?“

Mithilfe der Aufzeichnungen wurde der SSI-Wert ermittelt. Dieser Test wurde 1972 von Glyndon D. Riley für den Alltag der klinischen und wissenschaftlichen Arbeit entwickelt und ermöglicht es, die Schwere der Sprechstörung Stottern mit einem Zahlenwert zwischen 0 und 45 auszudrücken. Bei der Erhebung des SSI-Wertes werden drei Merkmale untersucht. Der SSI-Wert setzt sich daher aus drei Einzelpunktwerten zusammen: Häufigkeits-Wert *(Frequency-Score)*, Zeit–Wert *(Duration-Score)* und Begleiterscheinungs-Wert *(Physical Concomitant-Score)*.

Als erstes wurde der Häufigkeits-Wert ermittelt. Hierbei wurde die Anzahl der gestotterten Worte in dem gesamten gelesenen und frei gesprochenen Text gezählt. Für beide Sprechproben wurde anschließend der Prozentsatz der gestotterten Wörter ermittelt und hieraus ergab sich letztendlich der Häufigkeits-Wert.

Im nächsten Schritt wurden die längsten Blockaden des Stotternden ermittelt und ihre Zeit gemessen. Je länger die einzelnen Blockaden andauern, desto höher fällt der Zeit-Wert aus. Z. B. erhält eine Blockade von einer vollen Sekunde den Wert 3, eine Pause zwischen 2-9 Sekunden den Zahlenwert 4. Die genauen Werte-Tabellen finden sich im Anhang der Arbeit.

Der dritte Teil-Wert ist der Begleiterscheinungs-Wert und erfasst verschiedene motorische Fehlfunktionen, wie z. B. unkontrollierte Kopfbewegungen oder auch lautes Atmen oder Seufzen während des Sprechens.

Diese drei einzelnen Werte wurden addiert und ergaben den SSI-Gesamtwert.

Entsprechend dem Zahlenwert kann man die Schwere des Stotterns als sehr leicht (0-5), leicht (6-15), moderat (16-23), schwer (24-29) oder sehr schwer (31-45) bezeichnen.

2.2 DIE VERSUCHSPERSONEN

Insgesamt wurden die Daten von 46 freiwilligen Probanden im Magnetresonanztomografen der Forschungsgruppe „MR-Forschung in der Neurologie und Psychiatrie“ der Universitätsmedizin Göttingen erhoben.

Die Studie wurde von der Ethikkommission (Ethikantrag-Nr.: 01/04/06) der Medizinischen Fakultät der Universitätsmedizin Göttingen genehmigt. Im Juli 2007 erfolgte die Erweiterung der Studie und die Ausweitung der Messungen auf Versuchspersonen mit idiopathischem Stottern. Dieser Zusatz wurde ebenfalls durch die Ethikkommission bewilligt. Es wurden alle untersuchten Versuchspersonen auf 2 Gruppen aufgeteilt:

1. Gruppe N, bestehend aus 23 flüssig sprechenden Probanden
2. Gruppe P, bestehend aus 23 Versuchspersonen mit idiopathischem Stottern

Die Probanden der Gruppe N wurden Studien übergreifend rekrutiert und bislang in einer weiteren Arbeit (Zingel (in Vorbereitung)) ebenfalls als Kontrollgruppe verwendet. In der Tabelle 6.27 des Anhangs sind weitere Details zur Rekrutierung und Auswertung der einzelnen Probanden aufgeführt. Alle Probanden wurden mithilfe der Aufklärungsunterlagen der Abteilung „MR-Forschung in der Neurologie und Psychiatrie“ über die Risiken einer magnetresonanztomografischen Untersuchung aufgeklärt. Im Zuge dieser Aufklärung wurden alle Probanden nach früheren Erkrankungen und Operationen befragt, um im Körper befindliche Metallfragmente, wie z. B. Schrauben oder Platten, ausschließen zu können. Ebenfalls im besonderen Maße wurde durch Befragung ausgeschlossen, dass die Teilnehmer einen implantierten Herzschrittmacher, Insulinpumpen oder auch magnetisch fixierte Prothesen oder bei den weiblichen Probandinnen eine Kupferspirale trugen. Brillenträger konnten ohne Einschränkungen gemessen werden, sofern sie Kontaktlinsen während der Messung benutzten. Darüber hinaus war ein Ausgleich der Sehschwäche durch den Einbau von Linsen in die beim Versuch verwendete Bildschirmbrille möglich.

Die Probanden nahmen freiwillig und ohne finanzielle Anreize an der Studie teil. Es wurde eine Aufwandsentschädigung von 10 Euro bezahlt, bei längeren Anreisen mit dem PKW oder der Bahn wurden die Fahrtkosten anteilig übernommen.

Jeder Proband wurde explizit darauf aufmerksam gemacht, dass ein Abbruch der insgesamt einstündigen Messung jederzeit und sofort möglich sei. Des Weiteren wurde betont, dass ein solcher Abbruch keinerlei Konsequenzen für den Probanden mit sich bringen würde.

Es wurde gewährleistet, dass alle Probanden mindestens sieben Tage vor dem Untersuchungstermin alle Unterlagen zur Ansicht zugesendet bekamen. Kurz vor der Messung wurden nochmals alle Unterlagen mit den Versuchspersonen persönlich besprochen und insbesondere die Sicherheitsaspekte erörtert.

2.2.1 VERSUCHSPERSONEN MIT IDIOPATHISCHEM STOTTERN (GRUPPE P UND SUBGRUPPE P_{SCHWER})

Diese Gruppe bestand aus Freiwilligen mit idiopathischem Stottern, die sich auf Anzeigen der Studiengruppe gemeldet hatten. Im Wesentlichen handelte es sich um Mitglieder aus Selbsthilfe- oder Therapiegruppen. Größtenteils sind die Probanden Teilnehmer der Stotterer-Selbsthilfegruppe Göttingen und der Kasseler Stottertherapie, die von Herrn Dr. med. Alexander Wolff von Gudenberg geleitet wird. Des Weiteren konnten zusätzliche Probanden mithilfe des Sprachtherapeuten Herrn Andreas Starke aus Hamburg gewonnen werden.

Alle Probanden mussten folgende Einschlusskriterien erfüllen:

- Diagnose idiopathisches Stottern
- Deutsch als Muttersprache
- Rechtshänder.

Von den 23 Stotternden waren 18 Männer und 5 Frauen. Von den 23 zur Messung eingeladenen Probanden konnte bei 3 Probanden (eine Frau, zwei Männer) die Messung nicht nach Protokoll abgeschlossen werden, da die Probanden über Klaustrophobie während der Messung im Kernspintomografen klagten. Drei weitere Probanden konnten in die anschließende Auswertung nicht einbezogen werden, da sie nach logopädischer Anamnese die Einschlusskriterien nicht vollständig erfüllten. Einer der Probanden war kein Rechtshänder, bei einem weiteren konnte die Diagnose idiopathisches Stottern nicht bestätigt werden und ein weiterer Proband hatte eine andere Muttersprache. Somit erfüllten 17 Probanden die Einschlusskriterien. Hiervon waren 13 Männer und 4 Frauen. Das Durchschnittsalter der Gruppe betrug 35,5 Jahre bei einer Altersspanne von 21 bis 56 Jahren. Alle Gruppenmitglieder waren Rechtshänder. Bis auf die Sprechflussstörung des idiopathischen Stotterns lagen keine anderen neurologischen Erkrankungen bei den stotternden Probanden vor.

Zusätzlich wurde die Untergruppe P_{schwer} gebildet. In dieser Gruppe wurden sieben stotternde Probanden eingeordnet, deren Sprechstörung im SSI mindestens als *schwer* bewertet wurde. Das Durchschnittsalter lag bei 37,6 Jahren, bei einer Altersspanne von 25 bis 56 Jahren. 5 der Probanden waren männlich und 2 weiblich.

2.2.2 VERGLEICHSGRUPPE (GRUPPE N)

Bei den Versuchspersonen der Gruppe N durften keine neurologischen Vorerkrankungen bekannt sein. Bei den gesunden Versuchsteilnehmern wurde im gleichen Umfang wie bei den stotternden Probanden eine logopädische Anamnese und eine Untersuchung von zwei Sprechproben durchgeführt. Anschließend folgte eine Bewertung mittels SSI. Somit galten für die Gruppe N folgende Einschlusskriterien:

- Deutsch als Muttersprache
- Rechtshänder.

Nach Ausschluss von 3 Probanden, die die Einschlusskriterien nicht erfüllten, wurden 20 Probanden in der Gruppe N zusammengefasst. Die Alters- und Geschlechtsverteilung korrelierte mit den Probanden der Gruppe P. Das Durchschnittsalter betrug 33,3 Jahre bei einer Altersspanne von 22 bis 59 Jahren. Fünfzehn Teilnehmer waren männlichen und 5 weiblichen Geschlechts

	ANZAHL N	MÄNNER ABSOLUT (%)	FRAUEN ABSOLUT (%)	DURCH-SCHNITTS-ALTER	ALTER MIN.	ALTER MAX.
Gruppe N	20	15 (75)	5 (25)	33,3	22	59
Gruppe P	17	13 (76)	4 (24)	35,5	21	56
Gruppe P_{schwer}	7	5 (71)	2 (29)	37,6	25	56

Tab. 2.1 Übersicht über die Geschlechtsverteilung und Altersstruktur in den einzelnen Gruppen.

2.3 DAS MESSPROTOKOLL

2.3.1 WICHTIGE BEGRIFFE ZUR BESCHREIBUNG DES MESSPROTOKOLLS

Im Folgenden werden wichtige Begriffe, die im Zusammenhang mit der praktischen Durchführung von MRT-Messungen und auf den kommenden Seiten dieser Arbeit immer wieder auftauchen, kurz erläutert.

Experiment Das Experiment stellt die Gesamtheit aller durchgeführten Messblöcke und Sequenzen dar. Typischerweise ist ein Proband das ganze Experiment über im MR-Tomografen.

Messblock Thematischer Abschnitt innerhalb eines Experiments. Z. B. lassen sich verschiedene anatomische Sequenzen zu einem Messblock zusammenfassen.

Sequenz Sequenzen bilden die Untereinheiten eines Experiments und können auf unterschiedlichen Messprinzipien basieren, wie z. B. anatomische, funktionelle oder diffusionsgewichtete Untersuchungen. Für die Auswertung kann es notwendig sein, verschiedene Sequenzen zu kombinieren.

Volumen	Ein Volumen ist das anatomische Zielgebiet. Es setzt sich in der Regel aus mehreren Schichten zusammen.
Schicht	Eine Schicht ist die Untereinheit des Zielgebietes, des Volumens.
Voxel	Ein Voxel ist ein dreidimensionaler Bildpunkt. Die Tiefe (Δz) des Bildpunktes entspricht der Schichtdicke.

2.3.2 DIE MR-UNTERSUCHUNG

Die magnetresonanztomografische Untersuchung wurde mit einem statischen Magnetfeld B_0 von 3 Tesla und einer Acht-Kanal-Kopfspule der Firma Siemens (Magnetom Trio, Erlangen, München) durchgeführt. Die Untersuchung gliederte sich in die drei folgenden Messblöcke:

Der erste Messblock, mit einer Dauer von etwa 7 Minuten, diente der Aufzeichnung von je einem T1- und einem T2-gewichteten (3D Turbo FLASH, isotrope Auflösung: $1mm^3$, Repetitionszeit (TR): 1950 ms, Inversionszeit: 1100 ms, Echozeit (TE): 3,93 ms, Flipwinkel: 12°) hochauflösenden Volumendatensatz zur anatomischen Referenz.

Darauf folgte der zweite Teil mit der Messung der funktionellen Sequenzen. Aufgezeichnet wurden zwei T2*-gewichtete Echo-Planar-Imaging-Datensätze (EPI) mit einer Schichtauflösung von 2x2 mm und einer Schichtdicke von 4 mm (TR: 2000ms, TE: 36ms, Flipwinkel 70°, Erfassungsmatrix: 84x128). Dieser Messblock hatte eine Gesamtzeit von ca. 6 Minuten. Die Details zu den genutzten Testparadigmen folgen im Abschnitt 2.3.3.

Der dritte Messblock diente der Aufzeichnung von Diffusionstensor-Bilddaten (STEAM-Sequenz, Ebenenauflösung: 2,2x2,2 mm^2, Schichtdicke: 2,2mm, TR: 16,2s, TE: 50ms, Flipwinkel: 10° (Rieseberg et al. 2005)). Die STEAM-Sequenzen wurden insgesamt dreimal pro Proband wiederholt und die Messung betrug jeweils etwa 7 Minuten. Während dieser Messungen musste keine spezifische Aufgabe erfüllt werden.

Die Gesamtzeit der Messung lag bei etwa 60 Minuten, inklusive kurzer, variabler Pausen zur Planung der Aufnahmen, Erklärungen für die Versuchspersonen und kurzen Erholungsphasen für die Probanden.

2.3.3 NEUROPSYCHOLOGISCHES TESTPARADIGMA

Das neuropsychologische Testparadigma beinhaltete folgende Aufgabenstellungen:

Von den Probanden aller Gruppen wurde während beider funktioneller Sequenzen gefordert, Sprache zu generieren. Hierfür wurde das Protokoll von Stippich et al. (2003) herangezogen.

Über eine LCD-Brille wurde den Versuchspersonen bei Paradigma 1 (Satz-Generierung) eine pseudorandomisierte Auswahl an einfachen Szenen gezeigt (siehe Abb. 2.1a), zu denen es Sätze zu bilden galt.

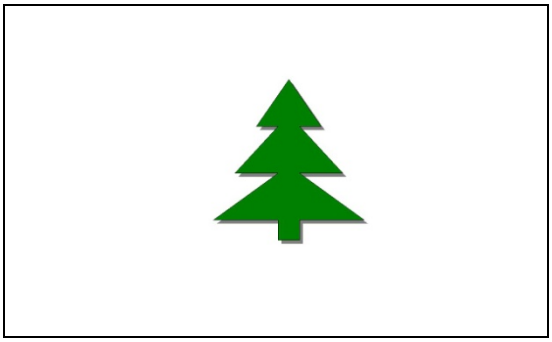


Abb. 2.1a Beispiel für einen Stimulus bei der Satzgenerierung.

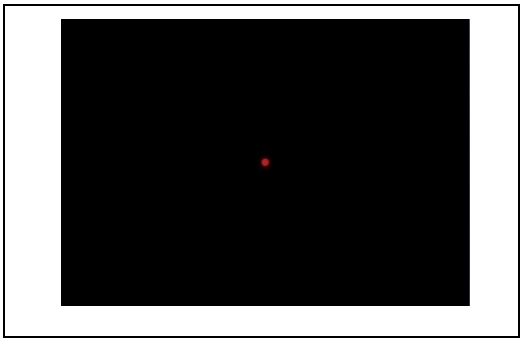


Abb. 2.1b Bild der LCD-Brille während der Entspannungsphase.

Diese Sätze sollten von den Probanden gedacht werden, ohne sich zu bewegen oder die Sätze tatsächlich auszusprechen.

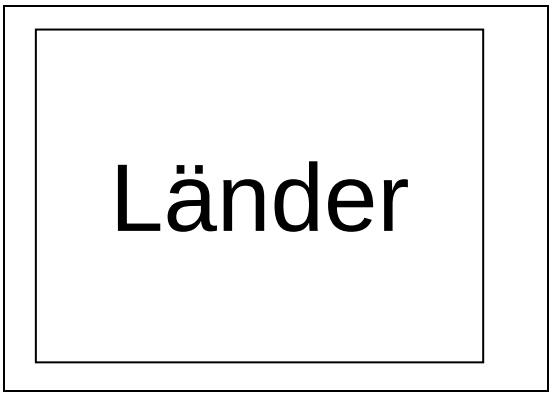


Abb. 2.1c Beispiel für einen Stimulus bei der Wortgenerierung.

Während der Messung mit Paradigma 2 (Wort-Generierung) wurden über die LCD-Brille pseudorandomisierte kategorische Wörter (z. B. Länder, Baumarten, siehe Abb. 2.1c) gezeigt. Zu den einzelnen Kategorien sollten sich die Probanden so viele Begriffe wie möglich denken. Auch bei Paradigma 2 wurde gefordert, die Begriffe nur zu denken und nicht auszusprechen.

Für jedes der beiden Testparadigmen wurde eine funktionelle Sequenz aufgezeichnet. Die Gesamtdauer dieser Sequenz betrug 5:40 Minuten. Da es sich um ein Blockdesign handelte, gab es zwei gegensätzliche Blöcke in dieser Sequenz. Zum einen gab es die Entspannungsphase. In diesem Block konnte der Proband über die Brille nur einen kleinen roten Punkt auf einem neutralen Hintergrund sehen (siehe Abb. 2.1b). Die Probanden wurden angeleitet zu diesem Zeitpunkt „nicht laut zu denken“ und nur den Punkt zu fixieren. Jeder dieser Blöcke hatte eine Dauer von 36 Sekunden.

Das hier angewandte Paradigma ist ein Blockdesign mit mehreren Durchgängen. Der Entspannungsphase folgte ein Aktivierungsblock. Während der Aktivierungsphase mussten die Versuchspersonen über die Länge von 36 Sekunden, wie oben beschrieben, Sprache generieren (siehe Abb. 2.2).

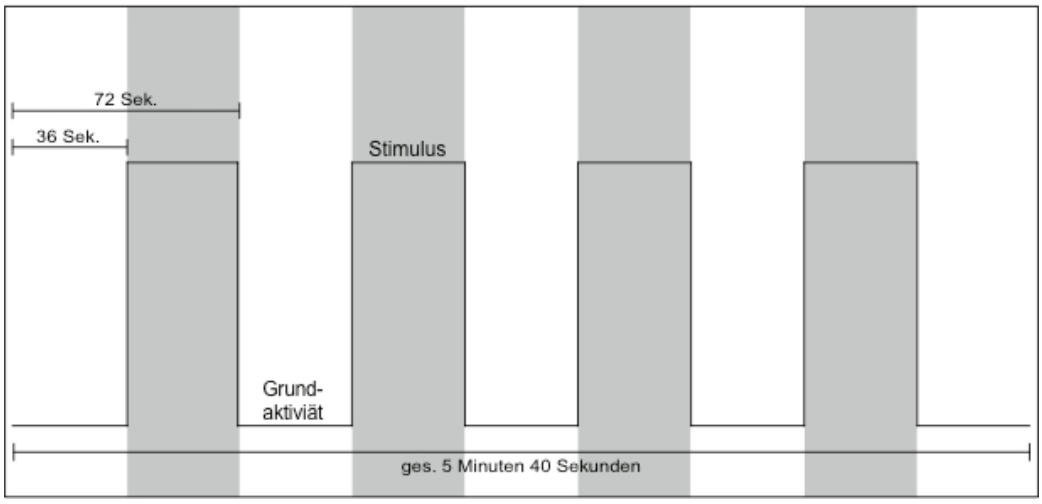


Abb. 2.2 Schematische Darstellung des angewandten Blockdesigns. Binnen eines 36-Sekunden-Blocks wurden 18 *Volumes* gemessen. In jedem zweiten Block wurde über die LCD-Brille der Stimulus präsentiert.

Im Vorfeld der Messung wurde allen Probanden ein Papierbogen mit den Wortkategorien und den Szenenbildern ausgehändigt. Mithilfe des Formulars wurde die Aufgabenstellung am Tag der Untersuchung mit dem Untersucher erläutert und geübt.

2.4 DATENVERARBEITUNG

Alle Daten wurden mithilfe der Programme Brainvoyager QX (Version 1.10, Brain Innovation B.V., Maastricht, The Netherlands, (Goebel et al. 2006)) und Matlab (Student Version R2007a,The MathWork, Inc.,Natick, United States) bearbeitet.

Die Vorverarbeitung der Daten wurde in die folgenden Abschnitte unterteilt:

- Importierung der Daten und Formatkonvertierung
- Artefaktbereinigung der Messdaten
- Einbetten der Daten in ein gemeinsames Koordinatensystem.

Da die erhobenen Daten der Gruppe N von zwei verschiedenen Untersuchern der Projektgruppe bearbeitet und in den jeweiligen Arbeiten verwendet wurden, sind in Tab. 6.27 die Untersucher der einzelnen Probanden aufgeführt.

2.4.1 VORVERARBEITUNG

2.4.1.1 IMPORTIERUNG DER DATEN

Die Daten wurden von dem MR-Tomografen in dem etablierten *Digital Imaging and Communications in Medicine Format* (DICOM-Format) ausgegeben.

Der erste Arbeitsschritt war, im Programm Brainvoyager QX (BVQX) aus den insgesamt 160 einzelnen Dicom-Dateien, die das Ergebnis einer T1-gewichteten anatomischen Messung waren, eine einzige Datei im VMR-Format zu erstellen. VMR steht für *High Resolution Volumetric MR Data* und ist ein programmspezifisches Dateiformat von BVQX. Eine solche Datei wird in BVQX auch als Projekt-Datei bezeichnet. Die so erstellten Projektdateien enthalten nicht nur die zweidimensionalen Daten, wie die ursprünglichen DICOM-Dateien, sondern ermöglichen eine Auswertung im dreidimensionalen Raum.

Analog hierzu wurden die unterschiedlichen Sequenzen, also funktionelle - und diffusionsgewichtete Messungen, ebenfalls importiert und in Projektdateien zusammengefasst.

2.4.1.2 ARTEFAKTBEREINIGUNG DER FMRT-DATEN

Im folgenden Arbeitsschritt wurde die Qualität der Rohdaten für die tatsächliche Auswertung und Interpretation optimiert. Es wurden 3 Korrekturen durchgeführt:

- Elimination von Bewegungsartefakten *(3D Motion Correction)*
- Korrektur der Schichten im Zeitverlauf *(Slice Scan Time Correction)*
- Korrektur mithilfe eines Hochpass-Filters *(Temporal High Pass)*

Nachstehend werden diese drei Methoden kurz erläutert.

BEWEGUNGSKORREKTUR

Um Bewegungsartefakte durch die Bewegungen des Kopfes zu korrigieren, welche zwangsläufig bei einer länger andauernden Messung auftreten, wurde die Standardfunktion *3D Motion Correction* von BVQX verwendet.

Grundlage für die Bewegungskorrektur ist die *Rigid-body-Transformation*, mit deren Hilfe jedes Bild der Serie auf das erste Bild der Serie abgebildet werden kann. Bei dieser Art der Transformation wird die Korrektur sowohl in den drei Richtungsachsen x, y, z als auch eine Korrektur in den Rotationsachsen durchgeführt.

Das Protokoll der Korrektur wurde in BVQX dargestellt und durch den Untersucher kontrolliert.

ZEITLICHE GLÄTTUNG DER SCHICHTEN IM ZEITVERLAUF

Bei der echoplanaren Messtechnik werden nicht alle Schichten eines Volumens gleichzeitig, sondern nacheinander aufgenommen. Während der Messung der funktionellen

Sequenzen wurde im Abstand von zwei Sekunden ein Volumen von 20 Schichten erfasst. Dies hat zur Folge, dass die einzelnen Schichten eines Volumens zu unterschiedlichen Zeitpunkten gemessen werden und im Anschluss durch eine Interpolation zeitlich korrigiert werden müssen (Van de Moortele et al. 1997).

HOCHPASSFILTER

Mithilfe von *High-Pass* Filtern wurden bekannte Störgrößen korrigiert, wie das Auftreten von niederfrequenten Verschiebungen im Verlauf der Messung. Diese Verschiebungen entstehen durch Veränderungen im globalen Blutfluss oder durch lokale Veränderungen des statischen Magnetfeldes (B_0) bei der Atmung. Diese Überlagerungen können die Sensitivität einer Messung ungünstig beeinflussen (Friston et al. 2000).

2.4.1.3 EINBETTUNG IN EIN KOORDINATEN-SYSTEM

Durch die individuell stark differierende Morphologie ist es ohne eine Vorverarbeitung nicht möglich, die anatomisch identischen Strukturen verschiedener Probanden aufeinander abzubilden. Aus diesem Grund muss zunächst eine Referenzierung der Datensätze vorgenommen werden und die Einbettung in ein gemeinsames Koordinatensystem erfolgen.

Mithilfe des stereotaktischen Hirnatlas von Talairach und Tournoux (1988) ist eine Referenzierung in einem dreidimensionalen Koordinatensystem möglich. Das Talairach-Koordinatensystem ermöglicht es, in einem standardisierten Raum jeden Punkt mithilfe einer x-,y-,z-Koordinate anzugeben. Die x-Ebene erstreckt sich hierbei von -65 mm in der linken Hemisphäre, bis +65 mm in der rechten Hemisphäre. Bei -70 mm liegt der am weitesten anterior gelegene Punkt und mit +90 mm wird der am weitesten posterior gelegene Punkt abgebildet und durch die y-Koordinate beschrieben. In der Ausdehnung vom am weitesten inferior gelegenen Punkt bei -40 mm bis zum am weitesten superior gelegenen Punkt von +65 mm erstreckt sich die z-Ebene.

Bei der praktischen Umsetzung der Einordnung in ein gemeinsames Koordinatensystem steht an erster Stelle das Setzen von individuellen Landmarken bei den einzelnen Versuchspersonen. Die einzelnen Landmarken sind für den Talairach-Raum vordefiniert. Der Nullpunkt im Talairachraum ist die Commissura cerebri anterior (x;y;z=0;0;0).

Durch die Festlegung dieser definierten anatomischen Landmarken und die anschließende Referenzierung der gesamten strukturellen Daten wird die interindividuelle Vergleichbarkeit ermöglicht.

Bei der funktionellen Messung ist die Auflösung geringer als in den zuvor gemessenen anatomischen Datensätzen. Um die anatomische Zuordnung der einzelnen Regionen von Interesse während der Auswertung zu verbessern, wurden die Daten koregistriert und ebenfalls im Talairach-System eingebettet (bzgl. der Koregistrierung siehe 2.5.1).

2.4.2 Vorbereitung der diffusionsgewichteten Sequenzen

Alle drei Sequenzen wurden mithilfe des Programms Matlab und des Scripts *Average DWIs* (Pim Pullens, Brain Innovation BV) arithmetisch gemittelt und zu einer Datei zusammengefasst. Dieser Arbeitsschritt diente der Optimierung des Signal-Rausch-Verhältnisses.

Diese gemittelten Daten dienten zur Koregistrierung, welche, analog zu der Koregistrierung der funktionellen Sequenzen, die diffusionsgewichteten Sequenzen mit dem anatomischen T1-gewichteten Datensatz verknüpfte.

2.5 Bestimmung der Sprachlateralisierung

Hauptziel der Untersuchung war es, die Lateralisierung von Sprachgenerierung zu untersuchen. Es hat sich hierbei die Berechnung eines Index etabliert, da meistens sowohl in der dominanten als auch in der nichtdominanten Hemisphäre eine Aktivität im fMRT dargestellt werden kann.

Es wurden im Vorfeld Regionen von Interesse (ROI[4]) definiert. In der endgültigen Auswertung wurden nur aktivierte Voxel berücksichtigt, die auch im Bereich der ROIs lagen.

Grundlage für die Berechnung des Lateralisierungsindex (LI) waren die Anzahl der aktivierten Voxel der Broca- und der Wernicke-Region sowie deren rechtshemisphärischen Analoga.

Darüber hinaus wurde ein weiterer Index mit Messung der fraktionellen Anisotropie (FA) aus den Daten der diffusionsgewichteten Sequenzen ermittelt. Dieser Index wurde als Asymmetrieindex (AI) bezeichnet. Die ROIs wurden bei den diffusionsgewichteten Daten auf Basis der individuellen funktionellen Aktivierungsmuster gesetzt.

2.5.1 Auswertung und Festlegung der Region von Interesse bei den funktionellen Sequenzen

Nachdem die funktionellen Daten mithilfe der oben beschrieben Korrekturfunktionen optimiert waren, wurden die funktionellen Sequenzen mit den anatomischen T1-gewichteten Datensätzen koregistriert. Bei der Koregistrierung fand eine Verknüpfung der anatomischen mit den funktionellen Datensätzen statt. Hierbei wurde im ersten Schritt eine grobe Ausrichtung der beiden Sequenzen durch eine in BVQX verankerte und somit automatisierte Funktion durchgeführt, das so genannte *initial alignement*. Die Ausrichtung wurde an Hand der gyralen Furchung durchgeführt. Im zweiten Schritt

[4] von dem englischen Begriff *region of interest*, Pl.: ROIs

wurde das automatische grobe Ausrichten *(initial alignement)* durch den Untersucher manuell korrigiert und verbessert *(fine alignement)*.

Die funktionellen Datensätze waren nun von Artefakten bereinigt und mit dem T1-gewichteten Datensatz koregistriert. Anschließend wurde mit der Auswertung begonnen.

Grundlage für die Abgrenzung von aktivierten gegenüber nicht aktivierten Voxeln war die bereits in der Einleitung kurz angesprochene HRF. Mittels HRF wird die zeitliche Änderung des MR-Signals auf Grundlage des BOLD-Effekts beschrieben. Sie dient als Referenzfunktion für die gemessenen Daten. In jedem Voxel wird auf ihrer Grundlage die Wahrscheinlichkeit des Zusammenhangs der Signaländerungen und des gesetzten Stimulus geprüft.

Bei der Festlegung des Schwellenwertes für die als aktiv zu wertenden Voxel wurde bei jedem Probanden eine individuelle Schwellenwertanpassung bis zur möglichen Clusterabgrenzung durchgeführt. Die Schwellenwertanpassung wurde hierbei so gewählt, dass keine offensichtlichen Fehler (z. B. aktivierte Areale außerhalb des Gehirns) auftraten.

Die auf einer Aktivierungskarte farblich hervorgehobenen Voxel sind somit Bereiche, welche mit hoher Wahrscheinlichkeit eine mit der Aufgabenstellung in Zusammenhang stehende Aktivität aufweisen. Die einzelnen p-Werte für diese Wahrscheinlichkeit lagen alle in einem hochsignifikanten Bereich.

Im nächsten Schritt wurden mithilfe von standardisierten Karten von Brodmann-Arealen (BA) die während der fMRT ermittelten Areale mit den klassischen Spracharealen in Bezug gesetzt. Abb. 2.3a zeigt die idealen Grenzen der BA 22, 44 und 45 und Abb. 2.3b die tatsächlich aktivierten Bereiche bei einem der Probanden.

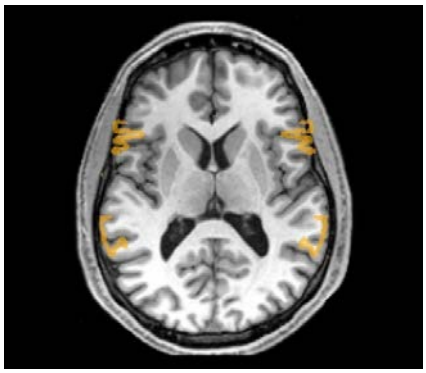


Abb. 2.3a Broca-Areale 22, 44 und 45, entspricht den zu erwartenden aktivierten Arealen.

Abb. 2.3b Tatsächliche Aktivierungskarte, während der Wortgenerierungs-Aufgabe. Neben den Sprachzentren wurde auch der visuelle Kortex aktiviert.

Zur Lokalisierung der individuellen Sprachareale wurde das Zentrum des aktivierten Areals *(Center of Gravity)* mithilfe der Talairach-Koordinaten bestimmt.

Insgesamt wurden vier ROIs pro Proband und pro Aufgabe gesetzt. Somit gingen in die Auswertung 8 ROIs ein. Diese ROIs wurden wie in der Tab. 2.2 angegeben bezeichnet.

SATZGENERIERUNG	WORTGENERIERUNG	SPRACHZENTRUM	SEITE
slb	wlb	Broca	links
slw	wlw	Wernicke	links
srb	wrb	Broca	rechts
srw	wrw	Wernicke	rechts

Tab. 2.2 Übersicht über die in der Studie definierten ROIs. Der erste Buchstabe der ROI-Bezeichnung gibt an, um welchen Aufgabenteil (s: Satz-, w: Wortgenerierung) es sich handelt. Mit l oder r wird die Hemisphäre angezeigt (l: links, r: rechts). Der dritte Buchstabe beschreibt das Sprachzentrum (b: Broca-Areal, w: Wernicke-Areal).

Im Anschluss wurden die Koordinaten der Zentren dieser ROIs mithilfe des Programms Talairach Daemon (Lancaster et al. 1997; 2000) automatisch den einzelnen Brodmann-Arealen zugeordnet.

2.5.2 BERECHNUNG DER LATERALISIERUNGSINDIZES

Um die Lateralisierung der Sprachproduktion angeben zu können, wurde ein LI gebildet.

Bei LIs mit einem positiven Vorzeichen wurden während der funktionellen Messungen mehr Voxel in der linken Hemisphäre aktiviert und bei einem negativen Vorzeichen wurden entsprechend rechtshemisphärisch mehr Voxel aktiviert als links.

Bei den funktionellen Daten wurde insgesamt für jedes Sprachzentrum sowie für jede neurophysiologische Aufgabenstellung ein einzelner LI ermittelt. Insgesamt wurden somit 4 verschiedene LIs berechnet.

Unter Verwendung der oben genannten ROIs konnte die Anzahl der aktivierten Voxel bei den beiden Aufgabenstellungen ermittelt werden. Die Anzahl der Voxel wurde anschließend in folgende Formel eingesetzt (Jansen et al. 2006):

LI = ([Voxel] linke Hemisphäre - [Voxel] rechte Hemisphäre) / ([Voxel] linke Hemisphäre + [Voxel] rechte Hemisphäre)

Die folgende Tabelle listet die vier Lateralisierungsindizes in der Übersicht auf:

KURZSCHREIBWEISE	TESTPARADIGMA	VERGLICHENE SPRACHZENTREN
LI Satz Broca	Satzgenerierung	Broca-Areal
LI Satz Wernicke	Satzgenerierung	Wernicke-Areal
LI Wort Broca	Wortgenerierung	Broca-Areal
LI Wort Wernicke	Wortgenerierung	Wernicke-Areal

Tab. 2.3 Lateralisierungsindizes in der Übersicht.

Der LI konnte hierbei Werte zwischen -1,000 und +1,000 annehmen. Indizes mit einem Wert zwischen +0,100 und +1,000 wurden als Indikator für eine Lateralisierung zur linken Hemisphäre gedeutet und Indizes zwischen -0,100 und -1,000 als Indikator für eine Lateralisierung zur rechten Hemisphäre gewertet. Des Weiteren galt der Bereich zwischen -0,100 und +0,100 als nicht abgrenzbar, sodass bei einem solchen Ergebnis keine Lateralisierung ermittelt werden konnte (Lurito und Dzemidzic 2001; Stippich et al. 2003).

2.5.3 REGION VON INTERESSE BEI DEN DIFFUSIONSGEWICHTETEN SEQUENZEN

Nachdem aus den 3 ursprünglichen diffusionsgewichteten Datensätzen in der Vorverarbeitung ein gemittelter Datensatz gebildet worden war, wurde mit diesem gemittelten Datensatz ebenfalls eine Koregistrierung durchgeführt.

Hierbei wurden die diffusionsgewichteten Daten mit dem T1-gewichteten anatomischen Datensatz koregistriert. Dieser anatomische Satz wurde ebenfalls bei der Koregistrierung der funktionellen Daten verwendet.

Bei der Koregistrierung wurden, zunächst durch BVQX automatisiert, die diffusionsgewichteten Daten auf der anatomischen Sequenz abgebildet. Orientierend an der gyralen Furchung folgte die Korrektur durch den Untersucher analog zu der Koregistrierung der funktionellen Daten.

Im nächsten Schritt wurden die ROIs zur Ermittlung der FA-Werte festgelegt. Hierbei wurde die vollständige ROI, die während der funktionellen Auswertung genutzt wurde, erneut geladen. Im nächsten Schritt wurde innerhalb der funktionellen ROI das Voxel mit dem höchsten FA-Wert ermittelt. Ausgehend von dieser FA-Wertspitze wurde eine ROI in Form eines 3x3x3 Voxel großen Würfels gesetzt. Anschließend wurde der ge-

mittelte FA-Wert dieser ROI durch BVQX ausgegeben. Abb. 2.4a-c zeigen beispielhaft für einen Probanden die Vorgehensweise bei der Definition der ROIs, welche für die Ermittlung der FA-Werte verwendet wurde.

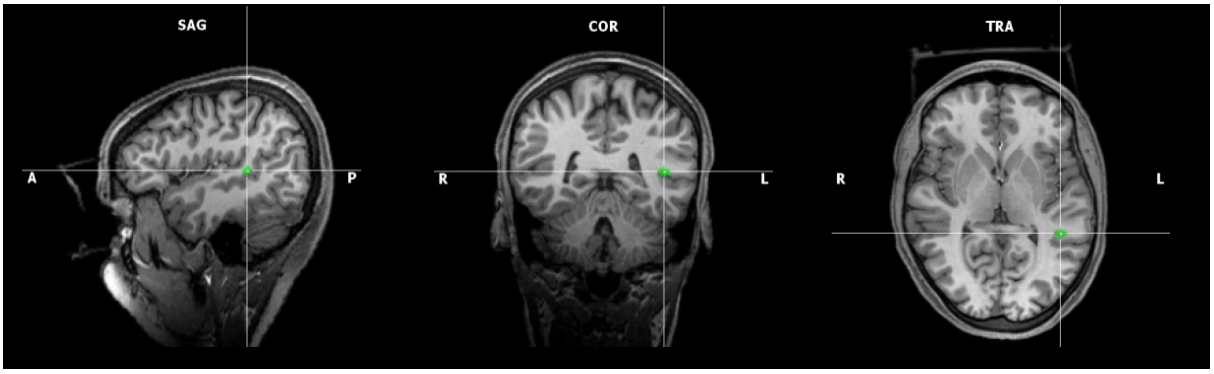


Abb. 2.4a Während der funktionellen Messungen wurden die individuellen Sprachzentren des Probanden lokalisiert. Hier im Bsp. die ROI Satz Wernicke.

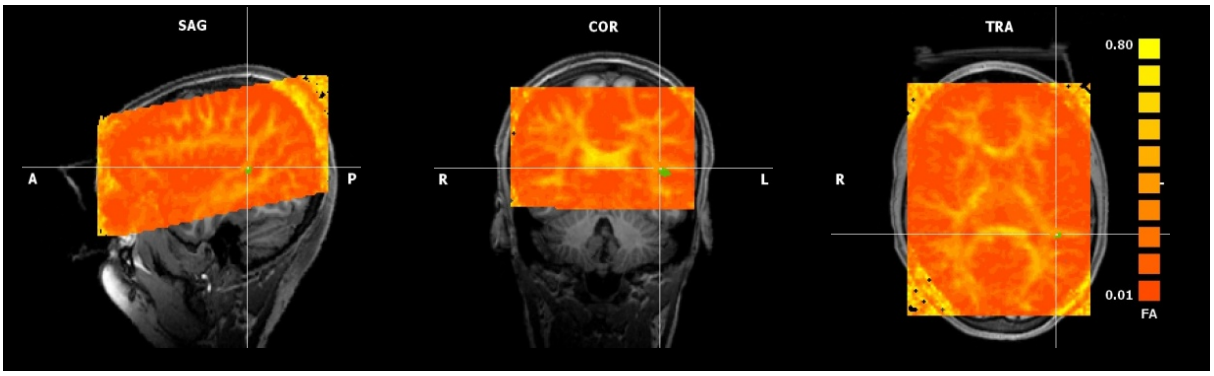


Abb. 2.4b Anschließend wurde ausgehend von dem höchsten FA-Wert im Bereich der ROI eine neue ROI definiert.

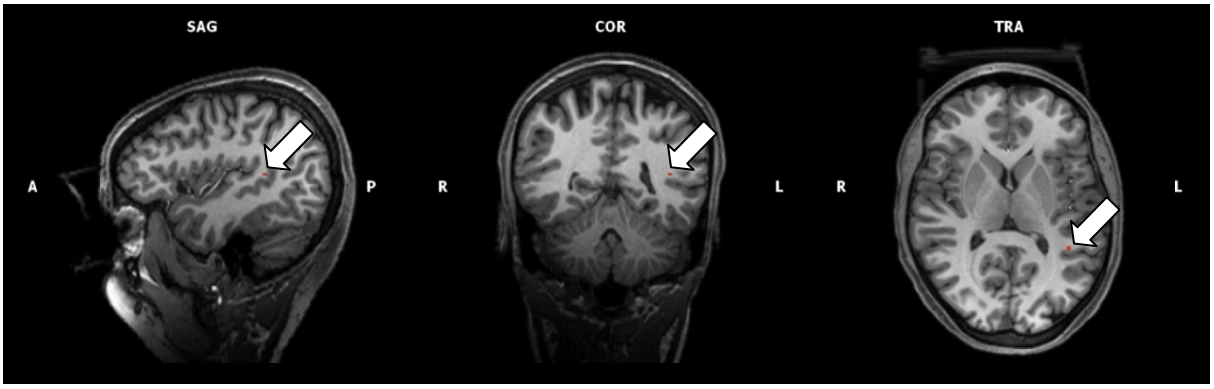


Abb. 2.4c Diese neu definierte ROI war 3x3x3 Voxel groß. Aus den FA-Werten der 27 Voxel wurde der Mittelwert ermittelt. Dieser Mittelwert wurde letztendlich für die Berechnung der AIs verwendet.

2.5.4 Berechnung der Asymmetrieindizes

Bei den diffusionsgewichteten Daten wurde ebenfalls für jedes Sprachzentrum ein eigener Index erstellt, der AI. Hierfür wurde der Mittelwert der FA aus der jeweiligen ROI in die unten stehende Formel eingesetzt und somit für die unterschiedlichen Sprachareale und die verschiedenen neurophysiologischen Aufgabenstellungen jeweils ein Index gebildet:

AI = ([FA] linke Hemisphäre - [FA] rechte Hemisphäre) / ([FA] linke Hemisphäre + [FA] rechte Hemisphäre)

Die AIs der diffusionsgewichteten Messungen in der tabellarischen Übersicht:

Kurzschreibweise	Paradigma	Verglichene Sprachareale
AI Satz Broca	Satzgenerierung	Broca-Areal
AI Satz Wernicke	Satzgenerierung	Wernicke-Areal
AI Wort Broca	Wortgenerierung	Broca-Areal
AI Wort Wernicke	Wortgenerierung	Wernicke-Areal

Tab. 2.4 Tabellarische Übersicht der AIs.

Auch der AI konnte hierbei Werte zwischen -1,000 und +1,000 annehmen. Analog zu den Lateralisierungsindizes wurden Indizes zwischen +0,100 und +1,000 als Indikator für eine Asymmetrie zur linken Hemisphäre und Indizes zwischen -0,100 und -1,000 als Indikator für eine Asymmetrie zur rechten Hemisphäre gewertet. Der Bereich zwischen -0,100 und +0,100 galt als nicht eindeutiges Ergebnis.

2.6 Methode der Statistischen Auswertung

2.6.1 Datenverarbeitung

Alle statistischen Berechnungen wurden mit dem Programm Statistica (Version 10.0, StatSoft, Tulsa, United States) durchgeführt. Die statistische Testung für alle Gruppen, insbesondere der Gruppe N, wurde unabhängig von anderen Arbeiten der Projektgruppe durchgeführt (siehe Tab. 6.27).

2.6.2 STATISTISCHE VERFAHREN IN BRAINVOYAGER QX

Die Frage, welcher Bildpunkt während der neuropsychologischen Aufgabenstellung aktiviert war und welcher nicht, wurde mithilfe der in BVQX implementierten statistischen Werkzeuge ermittelt. Hierbei kam bei der Auswertung der einzelnen Voxel das Allgemeine lineare Modell (GLM[5]) zur Anwendung. Hierbei wird statistisch das Antwortsignal jedes einzelnen Voxel im zeitlichen Verlauf geprüft und mit einer idealen Signalantwort, welche mit der HRF moduliert wurde, verglichen.

Da hierbei eine große Anzahl von Voxeln auf statistische Signifikanz geprüft werden, kann es aufgrund der großen Anzahl von Einzeltests zu falsch-positiven Ergebnissen kommen. Um die Zahl der falsch-positiven Ergebnisse bei den multiplen Vergleichen zu minimieren, wurde die etablierte Methode der „Falscherkennungsrate“ (FDR[6]), welche in BVQX verankert ist, verwendet. Bei der Sicherheit der Vorhersage werden alle als aktiviert bezeichneten Voxel überprüft. Eine vordefinierte Anzahl von falsch-positiven Werten wird hierbei zugelassen, jedoch wird eine festgelegte Anzahl an Fehlern nicht überschritten (Benjamini und Hochberg 1995).

Bei der Auswertung der FA-Werte aus den diffusionsgewichteten Messungen wurde für jeden Voxel innerhalb einer ROI der FA-Wert ermittelt. Daraufhin wurde das arithmetische Mittel aller einzelnen FA-Werte gebildet. Weitere statistische Verfahren kamen hier nicht zur Anwendung.

2.6.3 VERGLEICH DER GRUPPEN

2.6.3.1 VERTEILUNG DER LATERALISIERUNGS- UND ASYMMETRIEINDIZES

Aufgrund der Studienlage war vorab anzunehmen, dass die LIs nicht normalverteilt sind (Stippich et al. 2003). Für die Wahl der statistischen Methode wurde die Verteilung der LIs und AIs mithilfe von Histogrammen (Abb. 6.1-6.4) beurteilt.

Abb. 2.5a und Abb. 2.5b zeigen exemplarisch die Verteilung der LIs und AIs anhand der *ROI Satz Broca* für die Gruppe N. Die Verteilung der übrigen LIs und AIs sind im Anhang in den Abb. 6.1 bis Abb. 6.4 dargestellt.

[5] Abgeleitet von dem englischen Begriff *general linear model*.
[6] Abgeleitet von dem englischen Begriff *false discovery rate*.

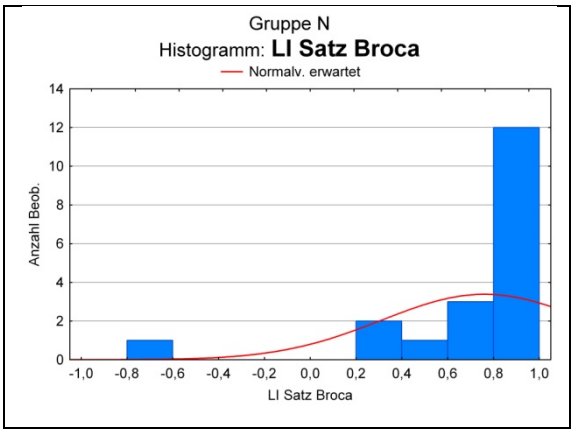


Abb. 2.5a Das Histogramm zeigt die Verteilung der mithilfe der Aktivierung in der *ROI Satz Broca* ermittelten LIs.

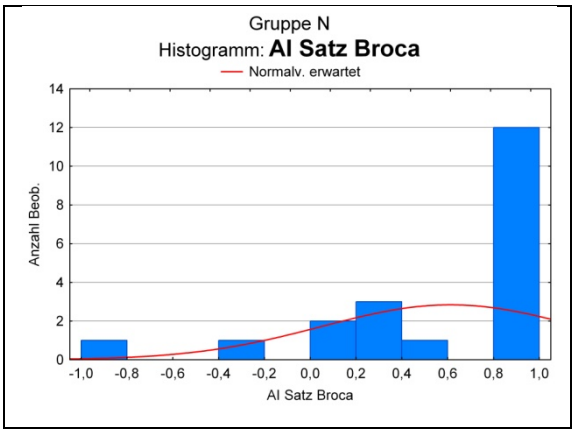


Abb. 2.5b Das Histogramm zeigt die Verteilung der AIs, die auf Grundlage der Aktivierung während der Satzgenerierung in der *ROI Satz Broca* ermitteltet wurden.

2.6.3.2 NULLHYPOTHESEN

Aufgrund der nicht normalen Verteilung der LIs und AIs wurde der nicht parametrische Mann-Whitney-U-Test zur Prüfung der Nullhypothese von zwei nicht verbundenen Variablen verwendet.

Beim Vergleich der Gruppe N und der Gruppe P bezüglich der Merkmale LI und AI wurde folgende Nullhypothese formuliert:

Es gibt keinen signifikanten Unterschied zwischen der Gruppe P und der Gruppe N hinsichtlich der Merkmale Lateralitäts- und Asymmetrieindex.

Kurz: LI N = LI P und AI N = AI P

Diese Nullhypothese wurde für jede Region (Broca- und Wernicke-Areal) und für die unterschiedlichen neuropsychologischen Aufgabenstellungen (Wort- und Satzgenerierung) überprüft.

2.6.3.3 SUBGRUPPENBETRACHTUNG

Zusätzlich zu dem Vergleich der Gruppe P und der Gruppe N wurde geprüft, ob sich die Subgruppe P_{schwer} von der Gruppe N in den Merkmalen LI und AI unterscheidet. Getestet wurde ebenfalls mit dem Mann-Whitney-U-Test.

Entsprechend lautete hier die Nullhypothese:

Es gibt keinen signifikanten Unterschied zwischen der Gruppe P_{schwer} und der Gruppe N hinsichtlich der Merkmale Lateralitäts- und Asymmetrieindex.

Kurz: LI N = LI P_{schwer} und AI N = AI P_{schwer}

2.6.4 Prüfung der Gleichsinnigkeit des Lateralisierungs- und des Asymmetrieindex

Neben der Frage nach der Sprachlateralisierung wurde eine weitere Fragestellung untersucht. Es wurde geprüft, ob der Lateralisierungsindex und der Asymmetrieindex ein gleichsinniges Ergebnis anzeigen. Die Nullhypothese lautete:

Es gibt keinen signifikanten Unterschied zwischen der Seitenangabe der Lateralisierungsindizes und der Seitenangabe der Asymmetrieindizes, die mithilfe der diffusionsgewichteten Sequenzen erhoben wurden.

Auch bei dieser Nullhypothese erfolgte die Prüfung für jedes Sprach-Areal (Broca- und Wernicke-Areal) und jedes neuropsychologische Testparadigma (Wort- und Satzgenerierung) getrennt.

Getestet wurde mit dem Wilcoxon-Vorzeichen-Test, einem ebenfalls nichtparametrischen Testverfahren für gepaarte Stichproben.

3 ERGEBNISSE

3.1 ERGEBNISSE DER VORUNTERSUCHUNGEN

3.1.1 HÄNDIGKEIT

Für insgesamt 13 der 20 Probanden aus der Gruppe N wurde eine EHI von 100 ermittelt. Weitere 7 Probanden wiesen eine EHI kleiner als 100 und größer als 60 auf. Die nachstehende Tabelle zeigt die Verteilung der Einzelwerte. Damit waren nach den formulierten Kriterien alle Probanden als rechtshändig einzustufen.

EHI-WERT	100	86,7	81,8	80	70	60
ABSOLUTE HÄUFIGKEIT	13	1	1	1	1	3

Tab. 3.1 Verteilung der EHI-Werte in Gruppe N, in absoluten Zahlen.

In Gruppe P wurde für 12 von 17 Probanden ein EHI-Wert von 100 ermittelt. In dieser Gruppe war der niedrigste gemessene EHI-Wert 50. In der folgenden Tabelle ist die absolute Verteilung der Werte gezeigt. Damit waren nach den formulierten Kriterien alle Probanden als rechtshändig einzustufen.

EHI-WERT	100	90	60	50
ABSOLUTE HÄUFIGKEIT	12	2	1	2

Tab. 3.2 Verteilung der EHI-Werte in Gruppe P, in absoluten Zahlen.

3.1.2 Sprechflüssigkeit

In der Gruppe N wurde für jeden der Probanden das Vorliegen eines Stotterns mittels Erhebung des SSI ausgeschlossen. Bei allen Probanden der Vergleichsgruppe lag die Anzahl der gedoppelten Silben und Pausen, die beim Lesen und dem frei gesprochenen Texten registriert wurden, im physiologischen Bereich. Bei keinem dieser Probanden lag ein Stottern vor.

Im Gegensatz dazu konnte bei allen Teilnehmern der Gruppe P die Diagnose idiopathisches Stottern bestätigt werden. Von den 17 stotternden Probanden wiesen sieben ein *sehr leichtes* Stottern auf, 3 weitere wurden der Kategorie *leicht* zugeteilt. Keiner der Probanden zeigte ein *moderates* Stottern. Bei 2 Stotternden wurde die Sprechstörung als *schwer* und bei weiteren 5 als *sehr schwer* eingestuft.

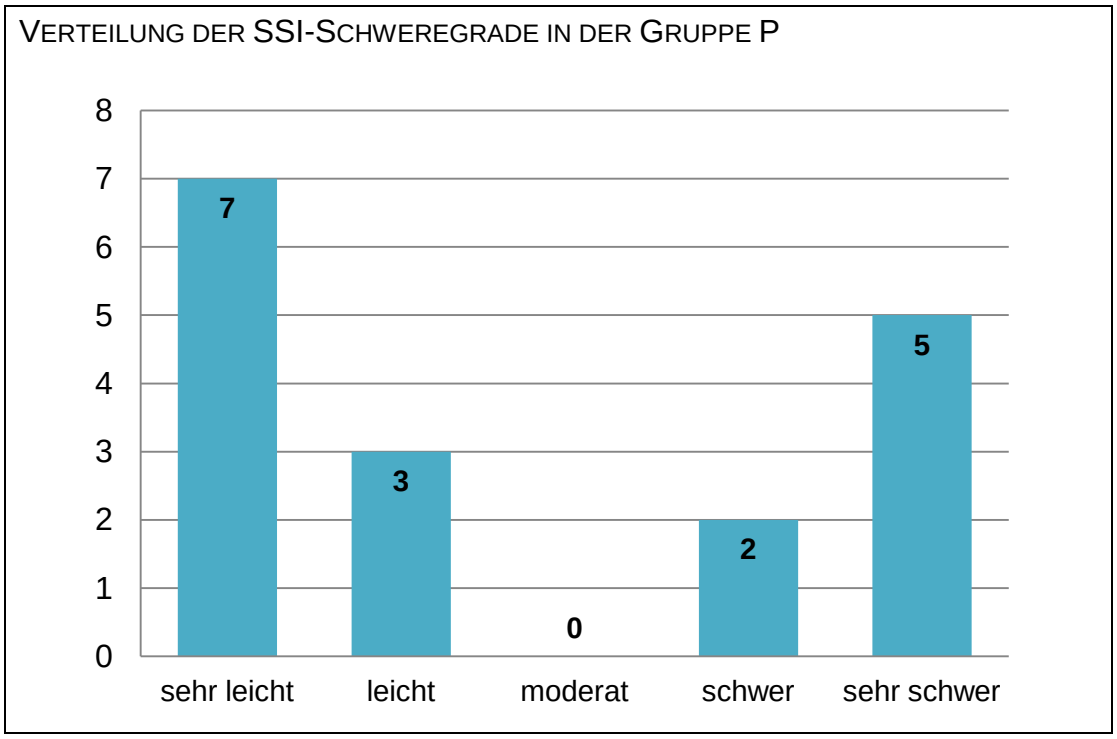


Abb. 3.1 Anzahl der einzelnen SSI-Schweregrade in der Gruppe P.

3.2 AKTIVIERUNG UND LATERALISIERUNG AUF GRUNDLAGE DER FUNKTIONELLEN MESSUNGEN

Im folgenden Abschnitt wird die Lage der aktivierten Areale, welche während der funktionellen Messungen ermittelt wurden, beschrieben.

Es wird mit den Ergebnissen der Vergleichsgruppe (Gruppe N) begonnen. Die Aktivierungsmuster der beiden neurophysiologischen Aufgabenstellungen Satz- und Wortgenerierung werden separat besprochen. Im Anschluss folgt die Beschreibung der Aktivierungskarten der stotternden Probanden (Gruppe P).

3.2.1 GRUPPE N

3.2.1.1 SATZGENERIERUNG

3.2.1.1.1 AKTIVIERUNG IN DER BROCA-REGION

Während der Satzgenerierungs-Aufgabe lag das Zentrum der neuronalen Aktivität bei 16 von 20 Probanden der Vergleichsgruppe N im Gyrus frontalis inferior der linken Hemisphäre. Bei 2 der Probanden lag das Zentrum der Aktivität im posterioren Teil der Inselregion, bei einem Probanden wurde die Aktivität im ventralen Anteil des Gyrus precentralis fokussiert. Ordnet man die Koordinaten den Brodmann-Arealen (BA) zu, so lag das Zentrum der Aktivität in den BA 9 (1)[7], 13 (5), 44 (2), 45 (9), 46 (1) und 47 (1). Bei 7 von 20 Probanden der Gruppe N war während der Satzgenerierung in der rechten Hemisphäre eine Aktivität messbar. Hier lag das Zentrum der Aktivität überwiegend im Gyrus frontalis medius (3), im Gyrus frontalis inferior (2) sowie in der posterioren Inselregion (2). Die Talairach-Koordinaten der Aktivierungszentren sind in der Tab. 6.19 des Anhangs einzeln aufgeführt.

Die Verteilung der *LIs Satz Broca* der Gruppe N lag in einem Bereich von -0,795 bis +1,000, bei einem Median von +1,000. Gültig waren 19 von 20 LIs (siehe Tab. 6.1 und 6.2). Bei der Auswertung der LIs, bezogen auf die Aktivierung während der Satzgenerierungs-Aufgabe im Broca-Areal, zeigten 18 der Normalprobanden eine Lateralisierung zur linken Hemisphäre, ein Proband zur rechten und bei einem Probanden war keine Aktivierung in den untersuchten Arealen nachweisbar (siehe Abb.3.2 und Tab. 6.3).

[7] Die Zahl in der Klammer gibt die Anzahl der Probanden an, bei denen dieses Aktivierungsmuster zu finden war.

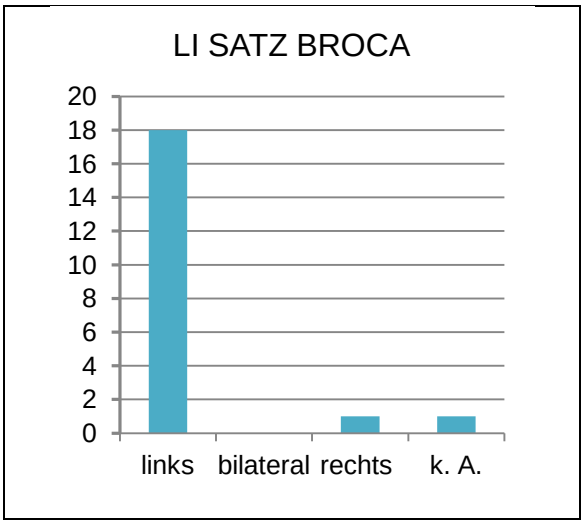


Abb. 3.2 Ergebnis der Auswertung der *LIs Satz Broca*. Durch die Balken wird angegeben, in wie vielen Fällen eine Lateralisierung zu der jeweiligen Hemisphäre beobachtet wurde. Links: 18 Probanden; Bilateral: 0 Probanden; Rechts: 1 Proband; K. A.: 1 Proband

3.2.1.1.2 Aktivierung in der Wernicke-Region

Zum Zeitpunkt der Satzgenerierung zeigten alle 20 Normalprobanden eine neuronale Aktivität im Bereich des linken Wernicke-Areals. Aktivierungszentren lagen im Gyrus temporalis superior (10), im Gyrus temporalis medius (9) sowie im hinteren Abschnitt der Inselregion (1). Dies entsprach einer Aktivierung der BA 22 (14), 21 (3), 42 (2) und 13 (1). In der rechten Hemisphäre zeigten 11 der 20 Probanden ebenfalls eine Aktivierung im Bereich des Gyrus temporalis superior. Ein weiterer Proband zeigte Aktivität im Bereich des rechten Gyrus cingulus. Somit wurde bei 12 von 20 Teilnehmern eine Aktivität in beiden Hemisphären im Bereich des Wernicke-Areals nachgewiesen (siehe Tab. 6.22).

Die Indizes lagen in einem Bereich von -0,516 bis +1,000. Der Median lag bei +0,940 (siehe Tab. 6.1 und 6.2). Alle 20 LIs waren gültig. Es zeigten 16 der Normalprobanden eine Lateralisierung nach links und zwei eine Lateralisierung nach rechts. Zwei weitere Probanden zeigten keine eindeutige Lateralisierung zu einer der beiden Hemisphären (siehe Abb.3.3 und Tab.: 6.3.)

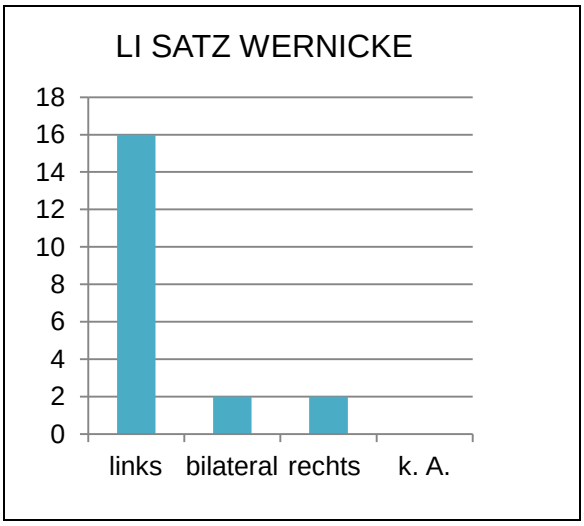


Abb. 3.3 Ergebnis der Auswertung der *LIs Satz Wernicke*. Durch die Balken wird angegeben, in wie vielen Fällen eine Lateralisierung zu der jeweiligen Hemisphäre beobachtet wurde. Links: 16 Probanden; Bilateral: 2 Probanden; Rechts: 2 Probanden; K. A.: 0 Probanden

3.2.1.2 WORTGENERIERUNG

3.2.1.2.1 AKTIVIERUNG IN DER BROCA-REGION

Während der Wortgenerierung zeigten 19 von 20 Probanden der Gruppe N eine Aktivierung in der linken Hemisphäre. Das Zentrum der Aktivierung lag im Gyrus frontalis inferior (14), im Gyrus frontalis medius (1) sowie im Bereich der Inselregion (4). Bei einem Probanden konnte keine Aktivierung nachgewiesen werden. Die Aktivierung beinhaltete die BA 9 (1),13 (6), 44 (2), 45 (8), 46 (1) und 47 (1). Bei 10 von 20 Probanden wurde eine Aktivierung in der rechten Hemisphäre während der Wortgenerierung gemessen. Rechtshemisphärische Aktivierungszentren lagen im Gyrus frontalis inferior (4) und medius (1), im ventralen Gyrus precentralis (1) sowie im hinteren Abschnitt der Inselregion (4). Die aktivierten Bereiche beinhalteten BA 13 (5), 44 (2), 45 (1),46 (1) und 47 (1). Die Talairach-Koordinaten der Aktivierungszentren sind in der Tab. 6.19 aufgeführt.

Die *LIs Wort Broca* lagen in der Gruppe N in einem Bereich von -0,137 bis +1,000. Der Median lag bei +0,890. Gültig waren 19 von 20 LIs (siehe Tab. 6.1 und 6.2). Bei der Betrachtung der LIs während der Wortgenerierung lateralisierten im Bereich des Broca-Areals 18 Probanden der Kontrollgruppe nach links und einer nach rechts. Bei einem der Probanden konnte keine Aktvierung in dieser Region gemessen werden (siehe Abb. 3.4 und Tab. 6.3).

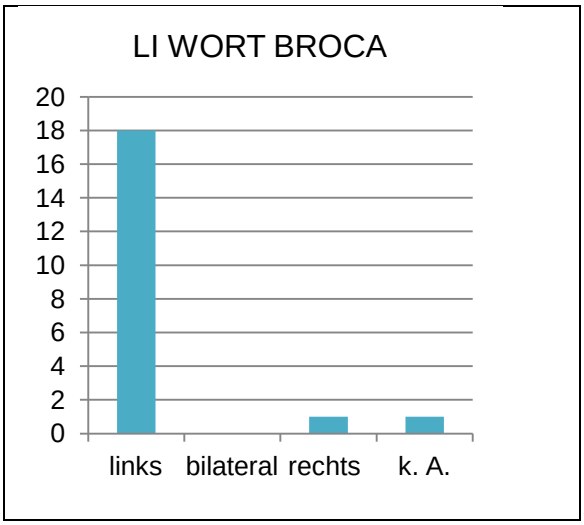


Abb. 3.4 Ergebnis der Auswertung der *LIs Wort Broca*. Durch die Balken wird angegeben, in wie vielen Fällen eine Lateralisierung zu der jeweiligen Hemisphäre beobachtet wurde. Links: 18 Probanden; Bilateral: 0 Probanden; Rechts: 1 Proband; K. A.: 1 Proband

3.2.1.2.2 AKTIVIERUNG IN DER WERNICKE-REGION

Ähnlich wie bei den Aktivierungskarten des Wernicke-Areals der linken Hemisphäre während der Satzgenerierungs-Aufgabe lagen die meisten Aktivitätszentren bei der Wortgenerierung im linken Gyrus temporalis superior (9) und medius (8). Ein weiterer Proband zeigte Aktivität im posterioren Anteil der Inselregion. Ein Proband aus der Gruppe der Normalpersonen zeigte keine Aktivität im Bereich des Wernicke-Areals. Es ließen sich die BA 13 (1), 21 (2), 22 (9), 42 (4), 41 (1) den Aktivierungszentren zuordnen. Bei einem Probanden, dessen Aktivitätszentrum nicht eindeutig in der grauen

Substanz lag, konnte kein BA zugeordnet werden. Betrachtete man die rechtshemisphärische Wernicke-Region zum Zeitpunkt der Wortgenerierung bei den Normalprobanden, so fand sich bei 11 der 20 Probanden eine neuronale Aktivität in diesem Bereich. Diese waren im Gyrus temporalis superior (9) und medius (2) lokalisiert. Das Zentrum der Aktivierung lag im Bereich der BA 21 (3), 22 (5), 41 (2), 42 (1) (siehe Tab. 6.22).

Die Verteilung *LIs Wort Wernicke* lag in einem Bereich von -1,000 bis +1,000, bei einem Median von +0,730. Es waren 20 LIs gültig (siehe Tab. 6.1 und 6.2). Während der Wortgenerierung wurde bei 15 der Probanden eine Lateralisierung nach links im Bereich des Wernicke-Areals ermittelt, während die übrigen 5 nach rechts lateralisierten (siehe Abb. 3.5 und Tab. 6.3).

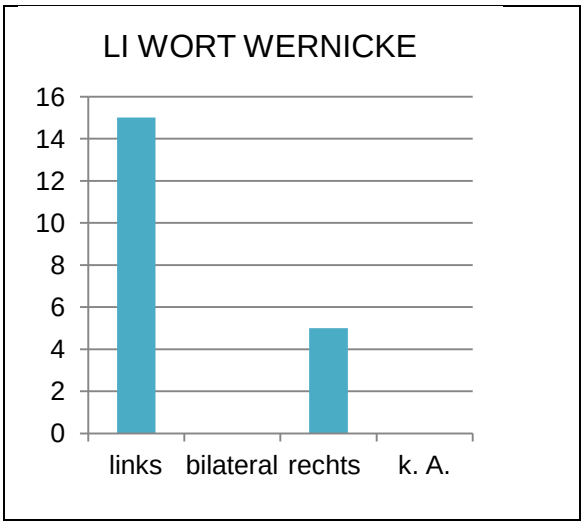


Abb. 3.5 Ergebnis der Auswertung der *LIs Wort Wernicke*. Durch die Balken wird angegeben, in wie vielen Fällen eine Lateralisierung zu der jeweiligen Hemisphäre beobachtet wurde. Links: 15 Probanden; Bilateral: 0 Probanden; Rechts: 5 Probanden; K. A.: 0 Probanden

3.2.2 Gruppe P

3.2.2.1 Satzgenerierung

3.2.2.1.1 Aktivierung in der Broca-Region

Im Verlauf der Satzgenerierungs-Aufgabe wurde linkshemisphärisch eine Aktivität im Gyrus frontalis inferior (13), in der Inselregion (2) und im ventralen Anteil des Gyrus precentralis (2) gemessen. Die Aktivitätszentren entsprachen den BA 6 (1),9 (1), 13 (4),44 (1), BA 45 (9) und 47 (1). In der Gruppe P zeigten 10 der Probanden rechtshemisphärisch während der Satzgenerierung eine messbare Aktivität. Die Zentren der Aktivierung lagen im Gyrus frontalis inferior (5), im ventralen Gyrus precentralis (3) sowie im hinteren Bereich der Inselregion (2). Dieses Aktivierungsmuster entsprach den Brodmann-Arealen 6 (1),9 (1),13 (2),44 (2),45 (1),46 (1) und 47 (2). Die Talairach-Koordinaten der Aktivierungszentren werden in der Tab. 6.20 genannt.

In der Gruppe P verteilten sich die *LIs Satz Broca* in einem Bereich von -0,310 bis +1,000, bei einem Median von +0,900. Es waren 17 von 17 LIs gültig (siehe Tab. 6.4

und 6.5). Zusammenfassend wurde bei 15 der Probanden aus der Gruppe P eine Lateralisierung in der Broca-Region nach links und bei zwei Probanden eine Lateralisierung zur rechten Hemisphäre beobachtet (siehe Abb. 3.6 und Tab. 6.6).

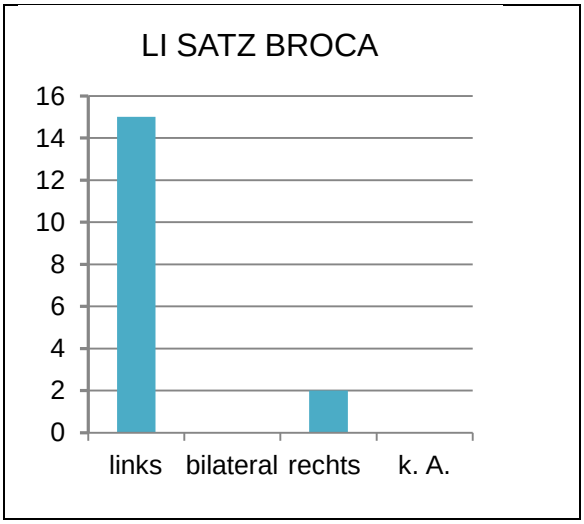


Abb. 3.6 Ergebnis der Auswertung der *LIs Satz Broca*. Durch die Balken wird angegeben, in wie vielen Fällen eine Lateralisierung zu der jeweiligen Hemisphäre beobachtet wurde. Links: 15 Probanden; Bilateral: 0 Probanden; Rechts: 2 Probanden; K. A.: 0 Probanden

3.2.2.1.2 Aktivierung in der Wernicke-Region

Im Verlauf der Satzgenerierungs-Aufgabe ließ sich bei 15 der 17 Probanden eine Aktivität im Bereich des klassischen Wernicke-Areals in der linken Hemisphäre nachweisen. Anatomisch entsprach dies einem Zentrum der Aktivierung im Gyrus temporalis superior (10) und medius (5). Insgesamt konnte bei zwei der Probanden keine Aktivität in diesem Bereich ermittelt werden. Die Zentren der Aktivierung ließen sich den BA 13 (1), 21 (2), 22 (8), 39 (1), 41 (1), 42 (2) zuordnen. Im Bereich der rechten Hemisphäre lagen die Zentren der Aktivität im Gyrus temporalis superior (10), medius (2) und Lobus parietalis inferior (1). Insgesamt zeigten somit 13 der 17 Probanden während der Satzgenerierung rechts neuronale Aktivität. Die Aktivierung umfasste die BA 22 (8), 21 (1), 40 (1) und 41 (3) (siehe Tab. 6.23).

Die *LIs Satz Wernicke* der Gruppe P lagen im Bereich von -1,000 bis +1,000, bei einem Median von +0,690. Gültig waren 17 von 17 LIs (siehe Tab. 6.4 und 6.5). In Bezug auf die Wernicke-Region zeigten 14 der stotternden Probanden eine Lateralisierung nach links. Darüber hinaus zeigten zwei der Probanden eine Lateralisierung nach rechts. Einer der Probanden zeigte keine eindeutige Lateralisierung zu einer der beiden Hemisphären (siehe Abb. 3.7 und Tab 6.6).

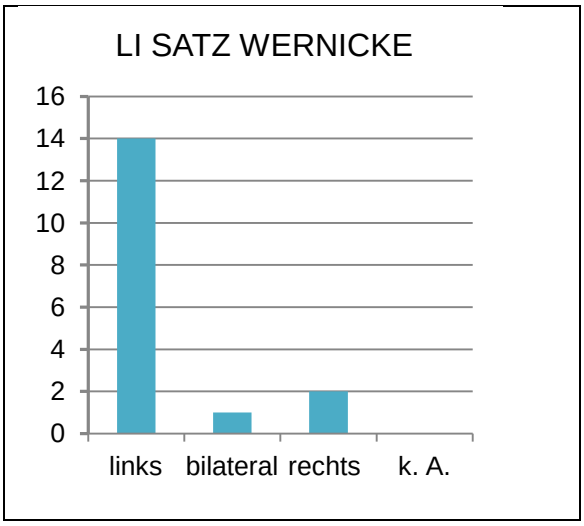


Abb. 3.7 Ergebnis der Auswertung der *LIs Satz Wernicke*. Durch die Balken wird angegeben, in wie vielen Fällen eine Lateralisierung zu der jeweiligen Hemisphäre beobachtet wurde. Links: 14 Probanden; Bilateral: 1 Proband; Rechts: 2 Probanden; K. A.: 0 Probanden

3.2.2.2 WORTGENERIERUNG

3.2.2.2.1 AKTIVIERUNG IN DER BROCA-REGION

Betrachtet man die Aktivierung während der Wortgenerierungs-Aufgabe im Bereich des motorischen Sprachzentrums der linken Hemisphäre, so zeigten die stotternden Probanden ihr Aktivitätszentrum im Gyrus frontalis inferior (10), medius (2) und dem hinteren Anteil der Inselregion (4). Ein Proband des Kollektivs zeigte keine Aktivierung im Bereich des linkshemisphärischen Broca-Areals. Die Aktivierungszentren verteilten sich auf die BA 13 (4), 44 (4), 45 (5) und 46 (3). Es zeigten insgesamt 11 der Stotternden eine neuronale Aktivität im Bereich der rechten Broca-Region. Die Aktivität fand sich im Gyrus frontalis inferior (4), im ventralen Gyrus precentralis (3) sowie in dem hinteren Anteil der Inselregion (4) und ließ sich den BA 6 (1), 9 (1), 13 (3), 44 (4) und 45 (1) zuordnen (siehe Tab. 6.20).

In der Gruppe der stotternden Probanden lagen die LIs für diese ROI in einem Bereich von -1,000 bis +1,000, bei einem Median von +0,840. Es waren 17 Indizes von 17 gültig (siehe Tab. 6.4 und 6.5). Insgesamt wiesen 14 der Probanden eine Lateralisierung im Bereich des Broca-Zentrums nach links und 3 nach rechts auf (siehe Abb. 3.8 und Tab. 6.6).

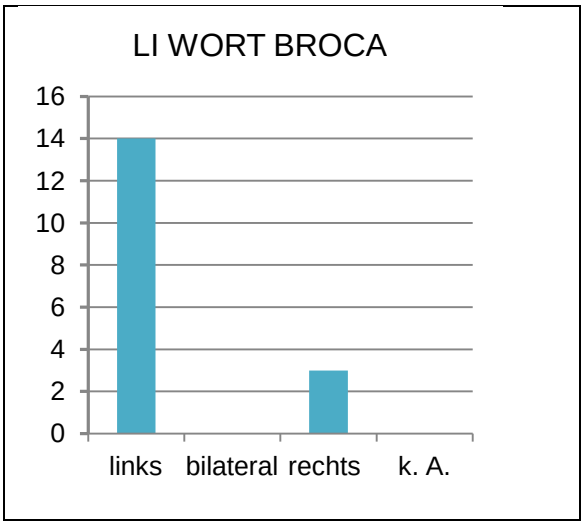


Abb. 3.8 Ergebnis der Auswertung der *LIs Wort Broca* . Durch die Balken wird angegeben, in wie vielen Fällen eine Lateralisierung zu der jeweiligen Hemisphäre beobachtet wurde. Links: 14 Probanden; Bilateral: 0 Probanden; Rechts: 2 Probanden; K. A.: 0 Probanden

3.2.2.2.2 AKTIVIERUNG IN DER WERNICKE-REGION

Im Bereich der linken Hemisphäre zeigten 14 von 17 Studienteilnehmern eine neuronale Aktivität. Das Zentrum der Aktivierung lag im Gyrus temporalis superior (9), medius (1), Lobus parietalis inferior (3) und im hinteren Anteil der Inselregion (1). Im Zusammenhang mit den Brodmann-Arealen lagen die Zentren der Aktivierung verteilt auf die BA 13 (1), 21 (1), 22 (6), 40 (3) und 42 (3). Bei 13 von 17 Probanden dieser Gruppe konnte eine rechtsseitige Aktivität im Bereich des Wernicke-Areals bei Wortgenerierung gemessen werden. Rechtshemisphärisch lag die Aktivität im Gyrus temporalis superior (11), im Lobus parietalis inferior (1) und in der hinteren Inselregion (1). Die Zentren der Aktivierung ließen sich den BA 22 (9), 13 (1), 40 (1), 41 (1) und 42 (1) zuordnen (siehe Tab. 6.23).

Es verteilten sich die *LIs Wort Wernicke* in der Gruppe P innerhalb eines Bereichs von -1,000 bis +1,000, um einen Median von +0,360. Es waren 16 von 17 der LIs in der Gruppe P gültig (siehe Tab. 6.4 und 6.5). Bei 11 von 17 Versuchspersonen konnte eine Lateralisierung nach links ermittelt werden, 4 der Probanden zeigten eine Lateralisierung nach rechts. Einer der Probanden zeigte keinerlei Aktivität in dieser Region während der Wortgenerierung und ein weiterer zeigte keine eindeutige Lateralisierung, da sein Index in einem Bereich von -0,100 bis +0,100 lag (siehe Abb. 3.9 und Tab 6.6).

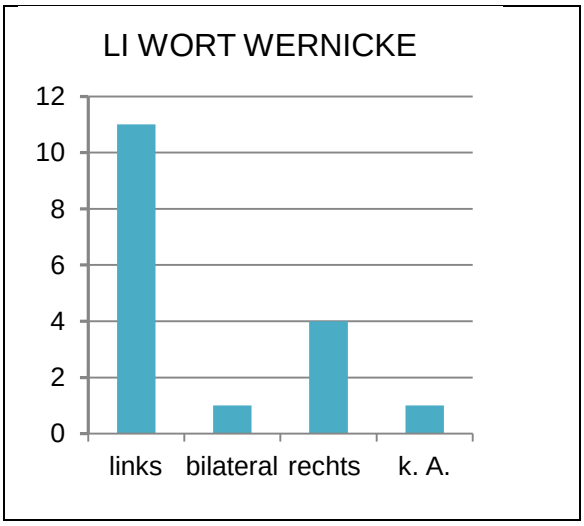


Abb. 3.9 Ergebnis der Auswertung der *LIs Wort Wernicke*. Durch die Balken wird angegeben, in wie vielen Fällen eine Lateralisierung zu der jeweiligen Hemisphäre beobachtet wurde. Links: 11 Probanden; Bilateral: 1 Proband; Rechts: 4 Probanden; K. A.: 1 Proband

3.2.3 Gruppe P_{SCHWER}

3.2.3.1 Satzgenerierung

3.2.3.1.1 Aktivierung in der Broca-Region

7 Probanden der Subgruppe P_{schwer} zeigten eine Aktivierung in der linken Hemisphäre. Das Zentrum der Aktivierung lag hierbei im Gyrus frontalis inferior (4), der Inselregion (2) sowie im präzentralen Gyrus (1). Somit lagen die Mittelpunkte der Aktivierungen in den BA 6 (1), 13 (2) und 45 (4). Rechtshemisphärisch zeigte sich bei 6 schwer stotternden Probanden eine neuronale Aktivität während der Satzgenerierung. Die Zentren lagen im rechten Gyrus frontalis inferior (3), der Inselregion (2) und im präzentralen Gyrus (1). Das entsprach den Brodmann-Arealen 6 (1), 9 (1), 13 (2), 45 (1) und 47 (1) (siehe Tab. 6.21).

Die LIs für diese ROI lagen in einem Bereich von -0,120 bis +1,000, bei einem Median von +0,617. Es waren 7 Indizes von 7 gültig (siehe Tab. 6.8 und 6.9). Insgesamt wiesen 6 der Probanden eine Lateralisierung im Bereich des Broca-Zentrums nach links und 1 Proband nach rechts auf (siehe Abb. 3.10).

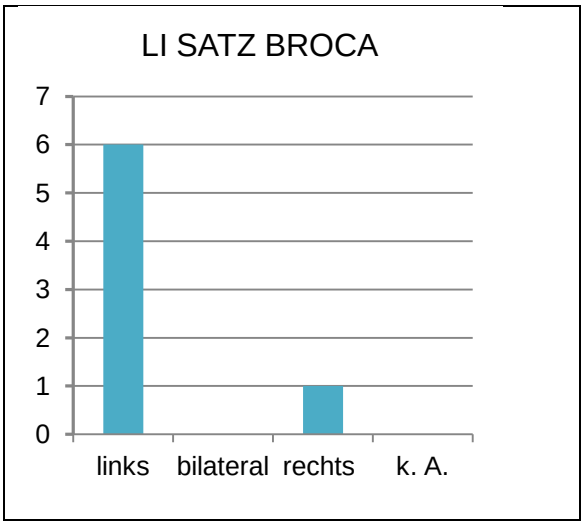


Abb. 3.10 Ergebnis der Auswertung der *LIs Satz Broca*. Durch die Balken wird angegeben, in wie vielen Fällen eine Lateralisierung zu der jeweiligen Hemisphäre beobachtet wurde. Links: 6 Probanden; Bilateral: 0 Probanden; Rechts: 1 Proband

3.2.3.1.2 Aktivierung in der Wernicke-Region

Im Bereich des Wernicke-Areals zeigten 6 der 7 schwer Stotternden eine Aktivierung mit Zentrum im Gyrus temporalis superior (4) und Gyrus temporalis medius (2); entsprechend der BA 21 (1), 22 (3), 41 (1), 42 (1). Rechtshemisphärisch zeigten ebenfalls 6 der 7 Probanden eine Aktivität im Gyrus temporalis superior (4), Gyrus temporalis medius (1) und im anterioren Abschnitt des Gyrus Cinguli. Dies entsprach den BA 21 (1), 22 (3), 25 (1), 40 (1), 41 (1) (siehe Tab. 6.24).

Die LIs für diese ROI lagen in einem Bereich von -1,000 bis +0,644, bei einem Median von +0,258. Es waren 7 Indizes von 7 gültig (siehe Tab. 6.7 und 6.8). Insgesamt zeigten 4 der Probanden eine Lateralisierung nach links, 1 Proband nach rechts und 2 eine nicht eindeutig lateralisierte Aktivierung (siehe Abb. 3.11 und Tab. 6.9).

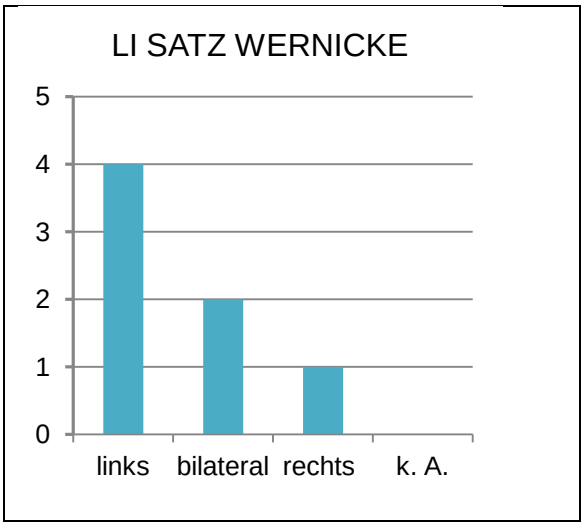


Abb. 3.11 Ergebnis der Auswertung der *LIs Satz Wernicke*. Durch die Balken wird angegeben, in wie vielen Fällen eine Lateralisierung zu der jeweiligen Hemisphäre beobachtet wurde. Links: 4 Probanden; Bilateral: 2 Probanden; Rechts: 1 Proband

3.2.3.2 WORTGENERIERUNG

3.2.3.2.1 AKTIVIERUNG IN DER BROCA-REGION

Während der Wortgenerierung wiesen alle 7 schwer stotternden Probanden eine linkshemisphärische Aktivität auf. Das Zentrum der Aktivierung lag im Gyrus frontalis inferior (4) und der Inselregion (3) und entsprechend den BA 13 (3), 44 (3), 45 (1). 6 Probanden zeigten ebenfalls rechtshemisphärische Aktivierung. Diese war im Gyrus frontalis inferior (4), der Inselregion (1) und im praecentralen Gyrus (1) lokalisiert. Die Zentren der Aktivierung ließen sich den BA 9 (1), 13 (1), 44 (3) und 45 (1) zuordnen (siehe Tab. 6.21).

Die LIs lagen in einem Bereich von -0,364 bis +1,000, bei einem Median von +0,469. Es waren 7 Indizes von 7 gültig (siehe Tab. 6.7 und 6.8). Bei 5 der schwer Stotternden ließ sich eine Lateralisierung nach links und bei 2 nach rechts detektieren (siehe Abb. 3.12 und Tab. 6.9).

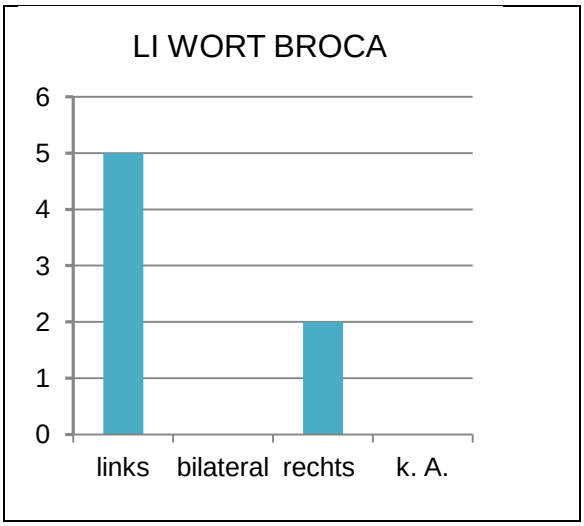


Abb. 3.12 Ergebnis der Auswertung der *LIs Wort Broca*. Durch die Balken wird angegeben, in wie vielen Fällen eine Lateralisierung zu der jeweiligen Hemisphäre beobachtet wurde. Links: 5 Probanden; Bilateral: 0 Probanden; Rechts: 2 Probanden

3.2.3.2.2 AKTIVIERUNG IN DER WERNICKE-REGION

Eine linkshemisphärische Aktivierung zeigte sich bei 5 der schwer Stotternden. Die Zentren dieser Aktivität lagen im Gyrus temporalis superior (3), Gyrus temporalis medius (1) und der Inselregion (1), entsprechend den BA 13 (1), 21(1), 22(1), 42(2). 4 der Probanden zeigten rechts Aktivität im Gyrus temporalis superior (3) und dem inferioren Anteil des Lobus parietalis (1). Diese Aktivierung lässt sich den BA 22 (2), 40 (1) und 42 (1) zuordnen (siehe Tab. 6.24).

Die LIs lagen in einem Bereich von -1,000 bis +1,000, bei einem Median von -0,202. Es waren 6 Indizes von 7 gültig (siehe Tab. 6.7 und 6.8). Insgesamt wiesen 3 der schwer Stotternden eine Lateralisierung nach links und ebenfalls 3 nach rechts auf. Ein Proband zeigte keine Aktivierung (siehe Abb. 3.13 und Tab. 6.9).

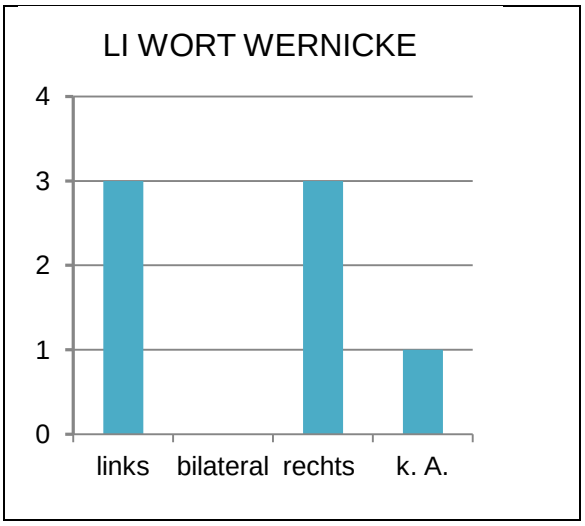


Abb. 3.13 Ergebnis der Auswertung der *LIs Wort Wernicke*. Durch die Balken wird angegeben, in wie vielen Fällen eine Lateralisierung zu der jeweiligen Hemisphäre beobachtet wurde. Links: 3 Probanden; Bilateral: 0 Probanden; Rechts: 3 Probanden; keine Aktivierung: 1 Proband

3.3 Ergebnisse der diffusionsgewichteten Messungen

3.3.1 Gruppe N

3.3.1.1 ROIs mit Bezug auf die Aktivität während der Satzgenerierung

3.3.1.1.1 Broca

Die Asymmetrieindizes der ROI *AI Satz Broca* lagen in der Gruppe N in einem Bereich von -1,000 bis +1,000, bei einem Median von +1,000. Insgesamt waren 20 von 20 AIs gültig (siehe Tab. 6.11). 18 der 20 AIs ergaben einen positiven Wert. Von den 18 positiven AIs ergaben 12 einen Wert von +1,000, während die übrigen 6 AIs sich in einer Spanne zwischen +0,016 und +0,480 bewegten. Zwei von 20 AIs ergaben einen negativen Wert. Hiervon besaß ein AI einen Wert von -1,000. Der andere AI besaß einen Wert von -0,200 (siehe Tab. 6.10).

In der Broca-Region zeigte sich bei 16 der 20 Vergleichsprobanden bei der Analyse der FA-Werte, welche in Bezug zu den ROIs der Satzgenerierung standen, eine Asymmetrie nach links, bei zwei zeigte der Index eine Asymmetrie zur rechten Hemisphäre. Zwei weitere Probanden zeigten mittels AI keine eindeutige Asymmetrie an (siehe Abb. 3.14 und Tab. 6.12).

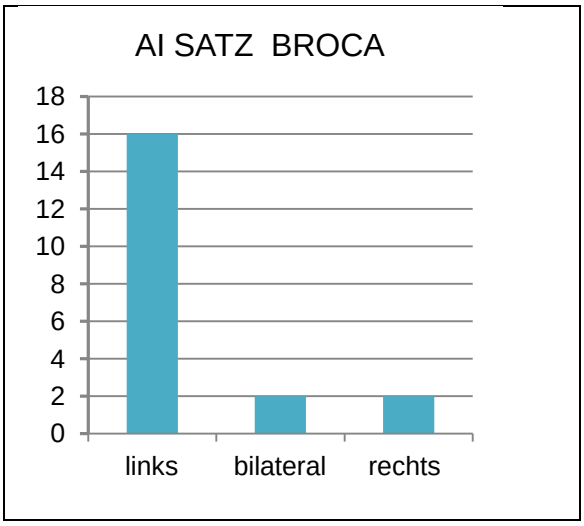


Abb. 3.14 Ergebnis der Auswertung der *AIs Satz Broca*. Durch die Balken wird angegeben, in wie vielen Fällen eine Asymmetrie zu der jeweiligen Hemisphäre beobachtet wurde. Links: 16 Probanden; Bilateral: 2 Probanden; Rechts: 2 Probanden

3.3.1.1.2 WERNICKE

Für die Gruppe N konnten bei dem *AI Satz Wernicke* Indizes im Bereich von -0,182 bis +1,000 errechnet werden. Der Median betrug +0,453. Es waren 20 von 20 Indizes gültig (siehe Tab. 6.11). Von diesen 20 AIs besaßen 16 einen positiven Wert. Hiervon wiesen 9 einen Wert von +1,000 auf, die übrigen bewegten sich in einem Bereich zwischen +0,003 und +0,465. 4 der Indizes lagen im negativen Bereich. Alle 4 lagen in einem Bereich von -0,0008 bis -0,182 (siehe Tab. 6.10).

Bei Betrachtung der Wernicke-Region zeigten 12 der Probanden eine Asymmetrie zur linken Hemisphäre und zwei eine Asymmetrie nach rechts. Bei insgesamt 6 der Probanden konnte keine eindeutige Asymmetrie mit diesem Index bestimmt werden (siehe Abb. 3.15 und Tab. 6.12).

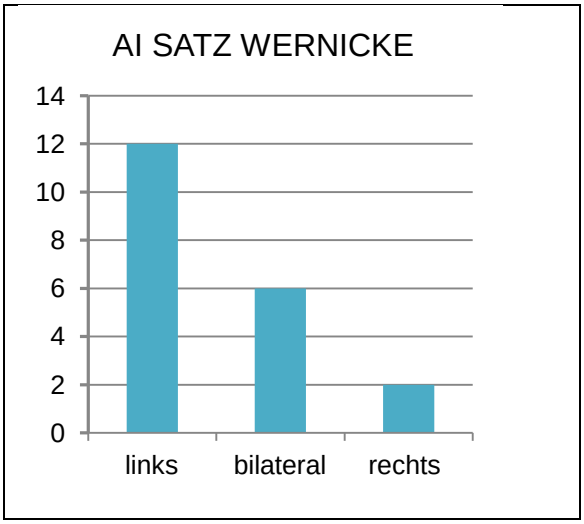


Abb. 3.15 Ergebnis der Auswertung der *AIs Satz Wernicke*. Durch die Balken wird angegeben, in wie vielen Fällen eine Asymmetrie zu der jeweiligen Hemisphäre beobachtet wurde. Links: 12 Probanden; Bilateral: 6 Probanden; Rechts: 2 Probanden

3.3.1.2 ROIs mit Bezug auf die Aktivität während der Wortgenerierung

3.3.1.2.1 Broca

Die Verteilung der AIs lag in einem Bereich von -0,290 bis +1,000, bei einem Median von +0,740 in der Gruppe N. Von den vorliegenden AIs waren 20 von 20 für den Test gültig (siehe Tab. 6.11). Insgesamt wiesen 17 der AIs einen positiven Wert auf, wovon 10 einen Wert von +1,000 besaßen. Die übrigen 7 AIs lagen zwischen +0,088 und +0,483. Darüber hinaus waren 3 der AIs negativ, diese lagen in eine Bereich zwischen den Werten -0,063 und -0,290 (siehe Tab. 6.10).

Bei insgesamt 15 der nicht stotternden Probanden wurde eine Asymmetrie nach links und bei zwei nach rechts im Bereich des Broca-Areals festgestellt. Bei 3 der Probanden war keine eindeutige Asymmetrie festzustellen (siehe Abb. 3.16 und Tab. 6.12).

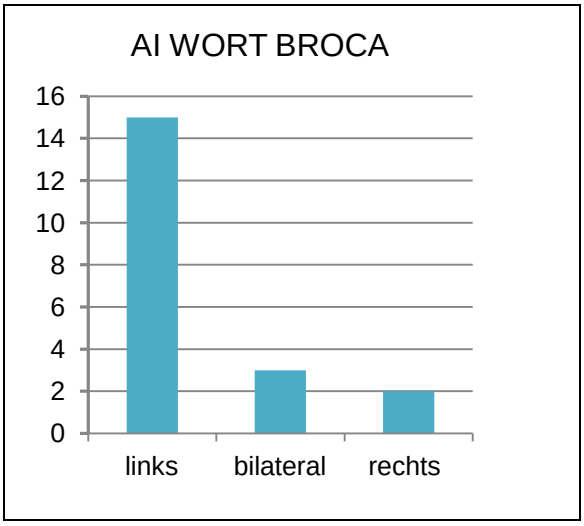


Abb. 3.16 Ergebnis der Auswertung der *AIs Wort Broca*. Durch die Balken wird angegeben, in wie vielen Fällen eine Asymmetrie zu der jeweiligen Hemisphäre beobachtet wurde. Links: 15 Probanden; Bilateral: 3 Probanden; Rechts: 2 Probanden

3.3.1.2.2 Wernicke

Die *AIs Wort Wernicke* im Normalkollektiv lagen in einem Bereich von -1,000 bis +1,000, bei einem Median von +0,630. Es waren 20 von 20 LIs gültig (siehe Tab. 6.11). Von diesen 20 AIs waren 15 positiv. Insgesamt 10 der positiven AIs wiesen einen Wert von +1,000 auf, die Werte der übrigen 5 lagen zwischen +0,011 und +0,269. Weitere 5 AIs wiesen einen negativen Wert auf. Von den negativen AIs war einer gleich -1,000 und die übrigen 4 in einem Bereich zwischen -0,021 und -0,367 (siehe Tab. 6.10).

Im Bereich des Wernicke-Zentrums wiesen 12 der Probanden eine Asymmetrie zur linken Hemisphäre und 4 eine Asymmetrie nach rechts auf. Bei 4 der Probanden war keine eindeutige Asymmetrie festzustellen (siehe Abb. 3.17 und Tab. 6.12).

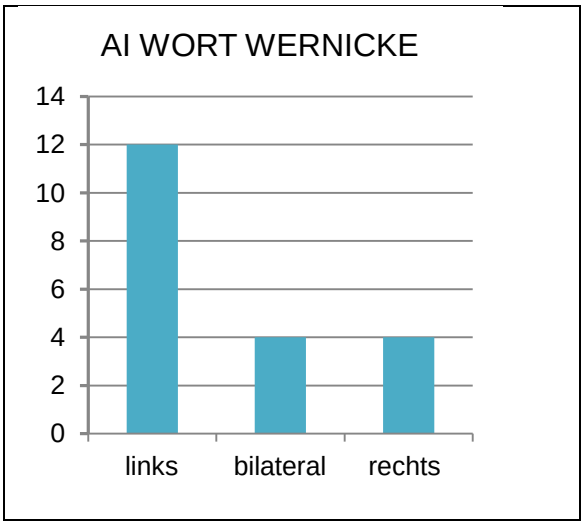


Abb. 3.17 Ergebnis der Auswertung der *AIs Wort Wernicke*. Durch die Balken wird angegeben, in wie vielen Fällen eine Asymmetrie zu der jeweiligen Hemisphäre beobachtet wurde. Links: 12 Probanden; Bilateral: 4 Probanden; Rechts: 4 Probanden

3.3.2 Gruppe P

3.3.2.1 ROIs mit Bezug auf die Aktivität während der Satzgenerierung

3.3.2.1.1 Broca

Bei den Teilnehmern der Gruppe P verteilten sich die AIs der *ROI Satz Broca* in einem Bereich von -0,138 bis +1,000, bei einem Median von +0,540. Es waren 17 von 17 Indizes gültig (siehe Tab. 6.14). Von den 17 AIs waren 16 positiv. 7 der positiven AIs besaßen einen Wert von +1,000. Die übrigen 9 AIs zeigten Werte zwischen +0,070 und +0,542. Einer der AIs war negativ, mit einem Wert von -0,138 (siehe Tab. 6.13).

Insgesamt wurde eine Asymmetrie nach links bei 15 der Probanden beobachtet. Bei einem Probanden fiel eine Asymmetrie nach rechts auf, ein weiterer Proband zeigte keine eindeutige Lateralisierung (siehe Abb. 3.18 und Tab. 6.15).

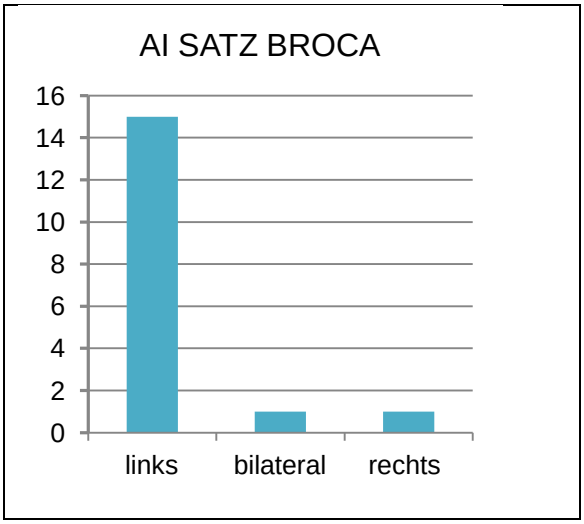


Abb. 3.18 Ergebnis der Auswertung der *AIs Satz Broca*. Durch die Balken wird angegeben, in wie vielen Fällen eine Asymmetrie zu der jeweiligen Hemisphäre beobachtet wurde. Links: 15 Probanden; Bilateral: 1 Proband; Rechts: 1 Proband.

3.3.2.1.2 WERNICKE

Die AIs lagen in einer Spanne von -1,000 bis +1,000, bei einem Median von +0,240. Insgesamt waren von 17 AIs 17 gültig (siehe Tab. 6.14). Hiervon wiesen 10 der AIs einen positiven Wert auf, 5 besaßen den Wert +1,000. Die übrigen 5 AIs waren verteilt zwischen +0,003 und +0,366. Insgesamt waren 7 AIs negativ. 2 der 7 AIs wiesen einen Wert von -1,000 auf, während weitere 5 der AIs zwischen -0,405 und -0,032 lagen (siehe Tab. 6.13).

9 der 17 Probanden zeigten eine eindeutige Asymmetrie zur linken und 4 zur rechten Hemisphäre. In 4 weiteren Fällen konnte keine eindeutige Asymmetrie festgestellt werden (siehe Abb. 3.19 und Tab. 6.15).

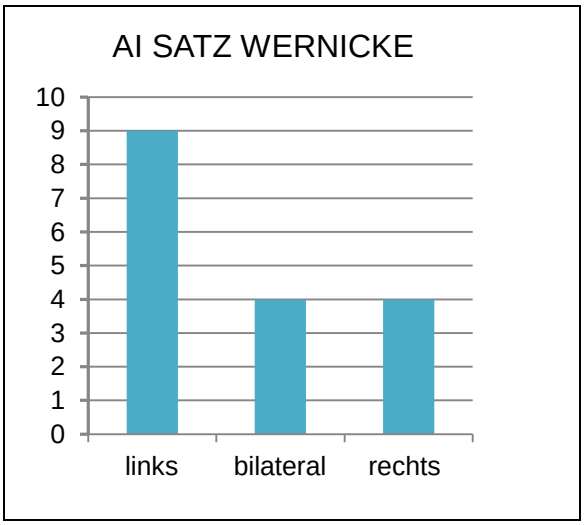


Abb. 3.19 Ergebnis der Auswertung der *AIs Satz Wernicke*. Durch die Balken wird angegeben, in wie vielen Fällen eine Asymmetrie zu der jeweiligen Hemisphäre beobachtet wurde. Links: 9 Probanden; Bilateral: 4 Probanden; Rechts: 4 Probanden

3.3.2.2 ROIS MIT BEZUG AUF DIE AKTIVITÄT WÄHREND DER WORTGENERIERUNG

3.3.2.2.1 BROCA

In einem Bereich von -1,000 bis +1,000 bewegten sich die AIs der stotternden Probanden, bei einem Median von +0,560. Es waren 17 von 17 der AIs gültig (siehe Tab. 6.14). Insgesamt besaßen 14 AIs einen positiven Wert, wovon 6 einen Wert von +1,000 besaßen. 3 der insgesamt 17 AIs waren negativ. Von diesen 3 negativen AIs war einer gleich -1,000. 2 Indizes lagen zwischen -0,026 und -1,174 (siehe Tab. 6.13).

Die Auswertung der AIs der stotternden Probanden im Bereich des Broca-Areals zeigte bei 13 der Probanden eine Asymmetrie nach links, während zwei weitere Probanden eine Asymmetrie nach rechts aufwiesen. Bei zwei Versuchsteilnehmern zeigte sich keine eindeutige Asymmetrie (siehe Abb. 3.20 und Tab. 6.15).

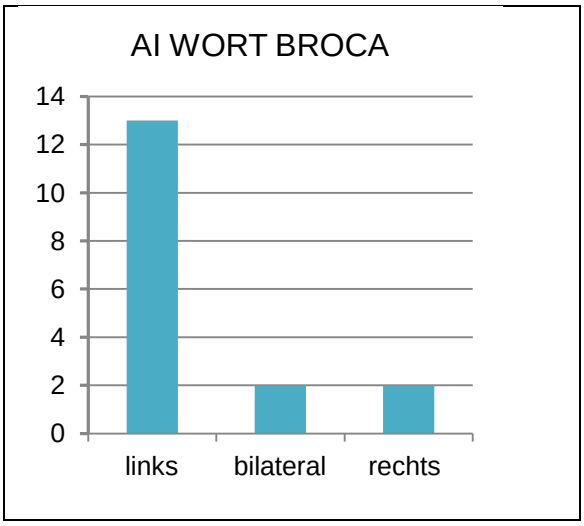


Abb. 3.20 Ergebnis der Auswertung der *AIs Wort Broca*. Durch die Balken wird angegeben, in wie vielen Fällen eine Asymmetrie zu der jeweiligen Hemisphäre beobachtet wurde. Links: 13 Probanden; Bilateral: 2 Probanden; Rechts: 2 Probanden

3.3.2.2.2 WERNICKE

In der Gruppe der Stotternden lagen die AIs in einem Bereich von -1,000 bis +1,000, bei einem Median von +0,060. Es waren 16 von 17 der AIs gültig (siehe Tab. 6.14). 8 der 16 AIs zeigten einen positiven Wert und ebenfalls 8 einen negativen. Von den 8 positiven AIs hatten 5 den Wert +1,000, die übrigen 3 waren verteilt zwischen +0,160 und +0,382. Bei den 8 negativen AIs waren zwei gleich -1,000, während sich die restlichen 6 in einer Spanne zwischen -0,032 und -0,538 bewegten (siehe Tab. 6.13).

Es zeigten 8 der stotternden Probanden eine Asymmetrie nach links und 5 nach rechts. Bei einem weiteren Probanden dieser Gruppe wurde keine Aktivität in dieser Region nachgewiesen, bei 3 der Probanden war keine eindeutige Asymmetrie erkennbar (siehe Abb. 3.21 und Tab. 6.15).

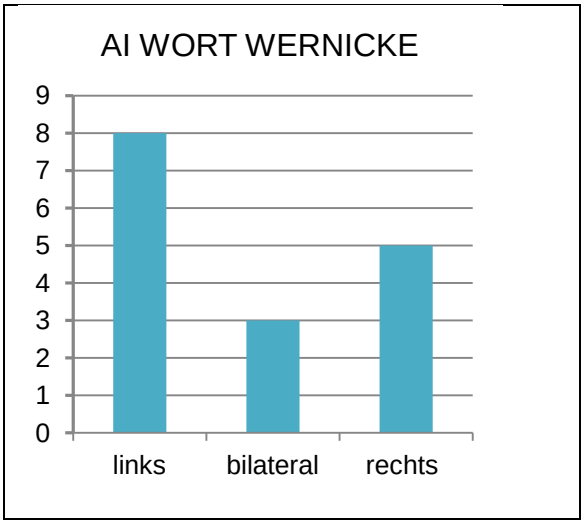


Abb. 3.21 Ergebnis der Auswertung der *AIs Wort Wernicke*. Durch die Balken wird angegeben, in wie vielen Fällen eine Asymmetrie zu der jeweiligen Hemisphäre beobachtet wurde. Links: 8 Probanden; Bilateral: 3 Probanden; Rechts: 5 Probanden

3.3.3 GRUPPE P_{SCHWER}

3.3.3.1 ROIS MIT BEZUG AUF DIE AKTIVITÄT WÄHREND DER SATZGENERIERUNG

3.3.3.1.1 BROCA

In der Subgruppe der schwer Stotternden lagen die AIs in einer Spanne von +0,070 bis +1,000, bei einem Median von +0,188. Insgesamt waren von 7 AIs 7 Tests gültig (siehe Tab. 6.17). Alle 7 AIs waren positiv. Hierbei besaß ein Index den Wert +1,000. Die übrigen 6 AIs waren verteilt zwischen +0,070 und +0,542 (siehe Tab. 6.16).

6 der 7 Probanden zeigten eine eindeutige Asymmetrie zur linken Hemisphäre. In einem Fall konnte keine eindeutige Asymmetrie festgestellt werden (siehe Abb. 3.22 und Tab. 6.18).

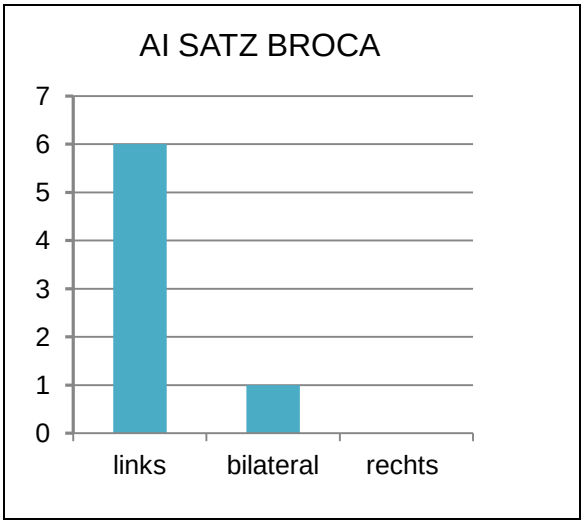


Abb. 3.22 Ergebnis der Auswertung der *AIs Satz Broca*. Durch die Balken wird angegeben, in wie vielen Fällen eine Asymmetrie zu der jeweiligen Hemisphäre beobachtet wurde. Links: 6 Probanden; Bilateral: 1 Proband; Rechts: 0 Probanden

3.3.3.1.2 WERNICKE

In einem Bereich von -1,000 bis +1,000 bewegten sich die AIs der Subgruppe, bei einem Median von -0,032. Es waren 7 von 7 der AIs gültig (siehe Tab. 6.17). Insgesamt zeigten 3 AIs einen positiven Wert, wovon ein Index einen Wert von +1,000 besaß. Die übrigen 4 AIs waren negativ. Von diesen 4 negativen AIs war einer gleich -1,000. Die restlichen negativen Indizes lagen zwischen -0,080 und -0,405 (siehe Tab. 6.16).

Die Auswertung der AIs der schwer stotternden Probanden im Bereich des Broca-Areals zeigte bei 13 der Probanden eine Asymmetrie nach links, während zwei weitere Probanden eine Asymmetrie nach rechts aufwiesen. Bei 2 Versuchsteilnehmern zeigte sich keine eindeutige Asymmetrie (siehe Abb. 3.23 und Tab. 6.18).

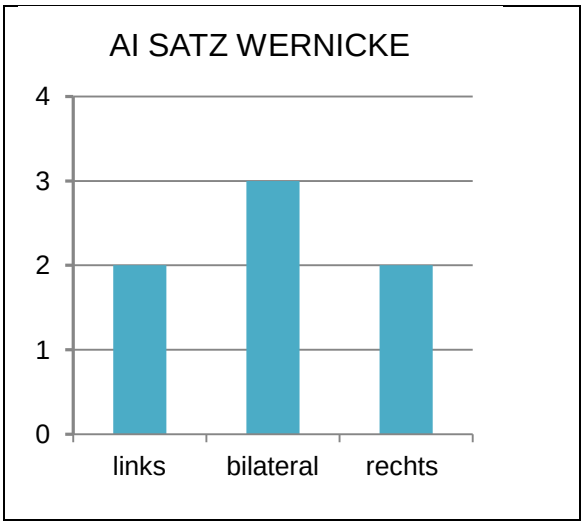


Abb. 3.23 Ergebnis der Auswertung der *AIs Satz Wernicke*. Durch die Balken wird angegeben, in wie vielen Fällen eine Asymmetrie zu der jeweiligen Hemisphäre beobachtet wurde. Links: 2 Probanden; Bilateral: 3 Probanden; Rechts: 2 Probanden

3.3.3.2 ROIs mit Bezug auf die Aktivität während der Wortgenerierung

3.3.3.2.1 Broca

In der Gruppe der Stotternden lagen die AIs in einem Bereich von -0,174 bis +1,000, bei einem Median von +0,372. Es waren 7 von 7 der AIs gültig (siehe Tab. 6.17). 5 der 7 AIs zeigten einen positiven Wert und zwei einen negativen. Von den 5 positiven AIs war ein Wert +1,000, die übrigen 4 waren verteilt zwischen +0,028 und +0,631. Die zwei negativen AIs lagen bei -0,026 und -0,173 (siehe Tab. 6.16).

Es zeigten 4 der schwer stotternden Probanden eine Asymmetrie nach links und ein Proband nach rechts. Es zeigten 2 Probanden keine eindeutige Asymmetrie. (siehe Abb. 3.24 und Tab. 6.18).

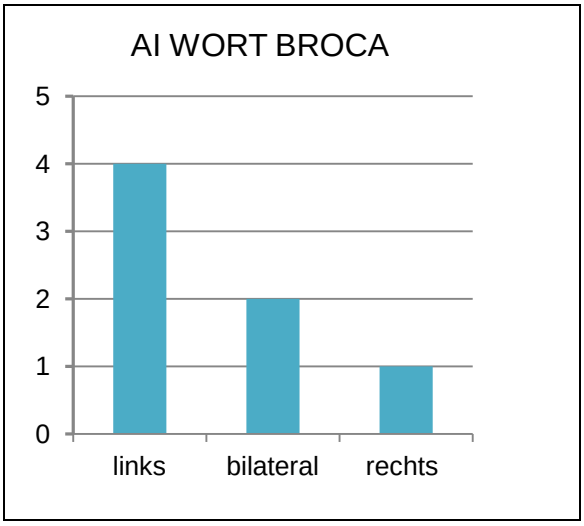


Abb. 3.24 Ergebnis der Auswertung der *AIs Wort Broca*. Durch die Balken wird angegeben, in wie vielen Fällen eine Asymmetrie zu der jeweiligen Hemisphäre beobachtet wurde. Links: 4 Probanden; Bilateral: 2 Probanden; Rechts: 1 Proband

3.3.3.2.2 WERNICKE

Die AIs lagen in einem Bereich von -1,000 bis +1,000, bei einem Median von +0,062. Es waren 6 von 7 der AIs gültig (siehe Tab. 6.17). 3 der gültigen 6 AIs zeigten einen positiven Wert und 3 einen negativen. Von den 3 positiven AIs besaßen zwei einen Wert von +1,000, der dritte lag bei 0,382. Die 3 negativen AIs lagen zwischen -1,000 und -0,259 (siehe Tab. 6.16).

Es zeigten 4 der schwer stotternden Probanden eine Asymmetrie nach links und 2 nach rechts. Bei einem Probanden wurde keine Aktivität in dieser Region nachgewiesen (siehe Abb. 3.25 und Tab. 6.18).

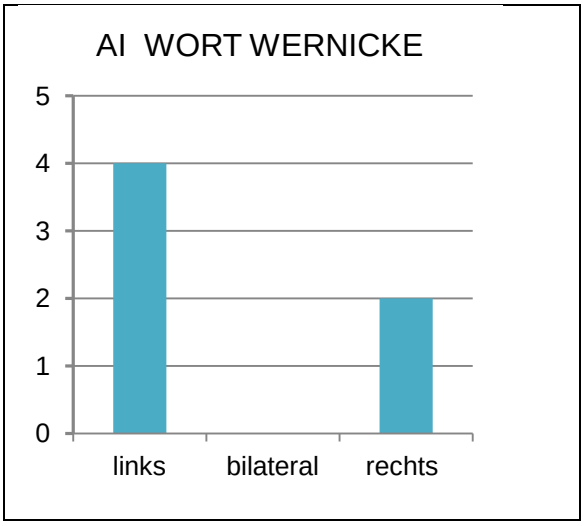


Abb. 3.25 Ergebnis der Auswertung der *AIs Wort Wernicke*. Durch die Balken wird angegeben, in wie vielen Fällen eine Asymmetrie zu der jeweiligen Hemisphäre beobachtet wurde. Links: 4 Probanden; Bilateral: 0 Probanden; Rechts: 2 Probanden

3.4 VERGLEICH DER LATERALISIERUNGS- UND ASYMMETRIEINDIZES

3.4.1 GRUPPE N VS. GRUPPE P

Es wurden die einzelnen Indizes mithilfe eines Mann-Whitney-U-Tests getestet.

MANN-WHITNEY-U-TEST, TESTS SIGNIFIKANT FÜR P <0,05

VARIABLEN	GÜLT. N GRUPPE N	GÜLT. N GRUPPE P	P-WERT
LI Satz Broca	19	17	0,391
LI Satz Wernicke	20	17	0,204
LI Wort Broca	19	17	0,693
LI Wort Wernicke	20	16	0,275
AI Satz Broca	20	17	0,523
AI Satz Wernicke	20	17	0,149
AI Wort Broca	20	17	0,715
AI Wort Wernicke	20	16	0,268

Tab. 3.26 Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests.

Bei dem Vergleich der Kontrollgruppe mit dem Kollektiv der stotternden Probanden musste die Nullhypothese in allen Kombinationen angenommen werden, das heißt es gibt keinen signifikanten Unterschied zwischen der Gruppe P und der Gruppe N hinsichtlich der Merkmale Lateralitäts- und Asymmetrieindex. Der p-Wert war bei allen geprüften Konstellationen größer als 0,05.

3.4.2 SUBGRUPPENANALYSE

Alle stotternden Probanden, die mindestens einen SSI-Wert der Kategorie schwer hatten, wurden in der Subgruppe P_{schwer} zusammengefasst. Anschließend wurden die Indizes dieser Gruppe ebenfalls gegen die Indizes der Gruppe N getestet.

GRUPPE $P_{(SCHWER)}$

DESKRIPTIVE STATISTIK, VERTEILUNG DER LATERALISIERUNGSINDIZES

Variablen	Gült. N	Median	Min.	Max.
LI Satz Broca	7	0,617	-0,120	1,000
LI Satz Wernicke	7	0,258	-1,000	1,000
LI Wort Broca	7	0,469	-0,364	1,000
LI Wort Wernicke	6	-0,202	-1,000	1,000
AI Satz Broca	7	0,188	0,070	1,000
AI Satz Wernicke	7	-0,032	-1,000	1,000
AI Wort Broca	7	0,371	-0,174	1,000
AI Wort Wernicke	6	0,062	-1,000	1,000

Tab. 3.27 Verteilung der LIs und AIs der Subgruppe P_{schwer}.

MANN-WHITNEY U-TEST, TESTS SIGNIFIKANT FÜR P <0,05

Variablen	Gült. N Gruppe N	Gült. N Gruppe P_{schwer}	p-Wert
LI Satz Broca	19	7	0,073
LI Satz Wernicke	20	7	0,063
LI Wort Broca	19	7	0,145
LI Wort Wernicke	20	6	0,229
AI Satz Broca	20	7	0,094
AI Satz Wernicke	*20*	*7*	***0,047***
AI Wort Broca	20	7	0,289
AI Wort Wernicke	20	6	0,336

Tab. 3.28 Ergebnisse des U-Tests. Unter Variable steht das jeweilige Merkmal, welches geprüft wurde. Der Asymmetrieindex der *ROI Satz Wernicke* unterscheidet sich bei den Gruppen signifikant.

Bei dem Vergleich der Asymmetrieindizes *AI Satz Wernicke* ergab der Test der Nullhypothese einen p-Wert von unter 0,05 und ist somit signifikant. Das heißt, es gibt einen signifikanten Unterschied zwischen der Gruppe P_{schwer} und der Gruppe N hinsichtlich des Merkmals *AI Satz Wernicke*.

Bei den übrigen getesteten Indizes konnte bei einem Fehlerniveau von 5% keine Signifikanz festgestellt werden.

3.5 VERGLEICH DER MESSMETHODEN FMRT VS. DTI

Zuerst werden die Ergebnisse des Methodenvergleichs an Hand der Daten der Gruppe N beschrieben.

Die Prüfung der einzelnen Indizes erfolgte für jede der zwei ROIs einzeln sowie für jede der zwei Sprachaufgaben getrennt. Es wurden vier Variablenpaare geprüft.

- LI Satz Broca & AI Satz Broca
- LI Satz Wernicke & AI Satz Wernicke
- LI Wort Broca & AI Wort Broca
- LI Wort Wernicke & AI Wort Wernicke.

Um die Gleichsinnigkeit der Indizes aus der funktionellen und der diffusionsgewichteten Messung zu vergleichen, wurde mit einem Wilcoxon-Vorzeichen-Test geprüft.

Im Vorzeichen-Test wurden die Indizes der beiden Methoden miteinander als Variablenpaar geprüft. Bei einem p-Wert von kleiner als 0,05 galt das Ergebnis als signifikant.

WILCOXON-VORZEICHEN-TEST, GRUPPE N, TESTS SIGNIFIKANT FÜR P<0,05

Variablenpaar	**p-Wert**
LI Satz Broca & AI Satz Broca	0,131
LI Satz Wernicke & AI Satz Wernicke	0,228
LI Wort Broca & AI Wort Broca	***0,027***
LI Wort Wernicke & AI Wort Wernicke	0,343

Tab. 3.29 Ergebnisse des Vorzeichentests. Geprüft wurde die Nullhypothese: Es gibt keinen signifikanten Unterschied zwischen den LIs, welche auf Grundlage der funktionellen Messung ermittelt wurden, und den AIs, die mithilfe der diffusionsgewichteten Sequenzen erhoben wurden. Bei dem Variablenpaar *LI Wort Broca* und dem entsprechenden AI musste die Nullhypothese abgelehnt werden.

In der Tabelle sind die Ergebnisse des Wilcoxon-Vorzeichen-Tests der Gruppe N zusammengefasst. Betrachtet man den p-Wert, so fällt auf, dass bei der Prüfung des Variablenpaars *LI Wort Broca* und *AI Wort Broca* ein signifikantes Ergebnis bei einem Fehlerniveau von 5% zu beobachten ist. Somit zeigten diese Indizes kein gleichsinniges Ergebnis an.

In allen anderen Fällen konnte die Nullhypothese angenommen werden, da der errechnete p-Wert größer als 0,05 war.

Bei den stotternden Probanden wurde die gleiche Nullhypothese wie bei den Normalprobanden aufgestellt und ebenfalls mithilfe eines Vorzeichen-Tests geprüft. Hierbei

konnten alle Nullhypothesen angenommen werden, da der p-Wert bei allen geprüften Variablenpaaren größer 0,05 war.

WILCOXON-VORZEICHEN-TEST, GRUPPE P, TESTS SIGNIFIKANT FÜR P<0,05

Variablenpaar	**p-Wert**
LI Satz Broca & AI Satz Broca	0,114
LI Satz Wernicke & AI Satz Wernicke	0,070
LI Wort Broca & AI Wort Broca	0,343
LI Wort Wernicke & AI Wort Wernicke	0,751

Tab. 3.30 Ergebnisse des Wilcoxon-Vorzeichen-Tests in der Gruppe P.

4 DISKUSSION

4.1 BESTEHT EINE ATYPISCHE LATERALISIERUNG BEI STOTTERNDEN?

Bei dem Vergleich der stotternden Probanden mit den flüssig sprechenden Studienteilnehmern ließen sich keine signifikanten Unterschiede in der Lateralisierung, weder während der Satz- noch während der Wortgenerierung, objektivieren. Im Vergleich des Normalkollektivs mit der Subgruppe der schwer stotternden Probanden zeigten sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die funktionelle Lateralisierung.

Es fiel jedoch eine Verschiebung der Indexwerte bei den stotternden Probanden auf. Die einzelnen LIs verschoben sich in einen Bereich, der zwar immer noch eine linksseitige Sprachdominanz anzeigte, jedoch fiel die Lateralisierung nicht mehr so ausgeprägt aus. Bei den Normalprobanden zeigten die Indexwerte häufiger eine eindeutigere linkshemisphärische Lateralisierung an. In der Abb. 4.1 ist der Trend exemplarisch für die *ROI Satz Broca* dargestellt.

Die Statistik zeigte diesen Trend in allen untersuchten ROIs. Darüber hinaus ist die beobachtete Verschiebung der Indexwerte im Bereich des Wernicke-Areals ausgeprägter als im Bereich des Broca-Areals und sie ist bei den schwer stotternden Probanden deutlicher als bei den stotternden Patienten mit milderer Symptomatik (siehe Abb. 4.1 und 4.2).

Der beschriebene Trend bei den LIs könnte auf eine verstärkte rechtsseitige Aktivität bei den stotternden Probanden hinweisen. Eine verstärkte Aktivität im Bereich des kontralateralen Analogons des klassischen Wernicke-Areals war aufgrund von vorausgegangenen Untersuchungen (Preibisch et al. 2003; Van Borsel et al. 2003) zu erwarten. Als Analogon wird in der folgenden Diskussion grundsätzlich die rechtshemisphärische Lokalisation verstanden, während die klassische Lokalisation die linke Hemisphäre meint (siehe Kapitel 1.2). Van Borsel et al. (2003) wiesen bei 6 Patienten mit idiopathischem Stottern eine verstärkte und von den gesunden Probanden abweichende Aktivierung rechtshemisphärisch im Bereich des Wernicke-Analogons nach. Preibisch et al. (2003) konnten eine verstärkte Aktivität des Wernicke-Analgons bei einer Gruppe von 16 Probanden reproduzieren. Des Weiteren objektivierten Preibisch et. al. nur in der Gruppe der stotternden Probanden eine Aktivität im Bereich des rechten rolandischen Operculums während der Sprachgenerierung. Die verstärkte rechtsseitige Aktivierung wurde als ein möglicher Kompensationsmechanismus gedeutet. Eine Prüfung der Lateralisierung der Sprachfunktion wurde in Preibischs und Van Borsels Studien nicht durchgeführt.

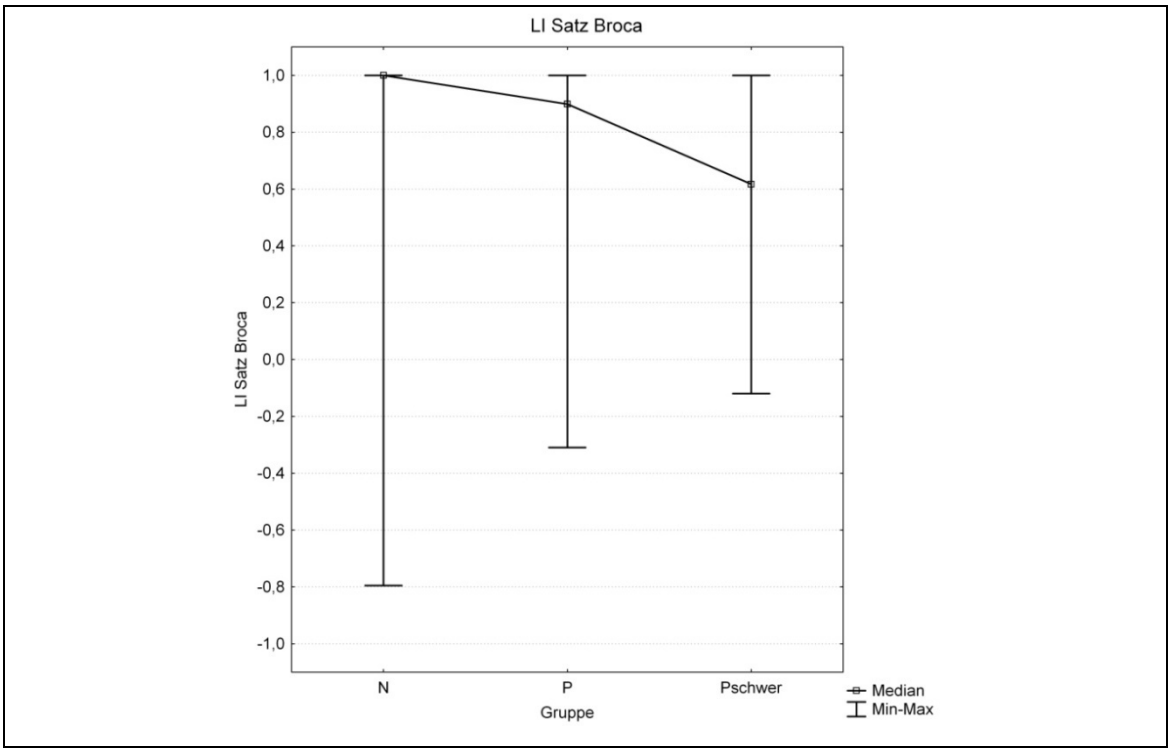


Abb. 4.1 Verteilung der LIs, am Beispiel *LI Satz Broca*. (Median Gruppe N: 1; Median Gruppe P: 0,899; Median Gruppe P_{schwer}: 0,617); Signifikanzniveaus: Vergleich Gruppe N vs. Gruppe P: p=0,391; Vergleich Gruppe N vs. Gruppe P_{schwer}: p=0,073.

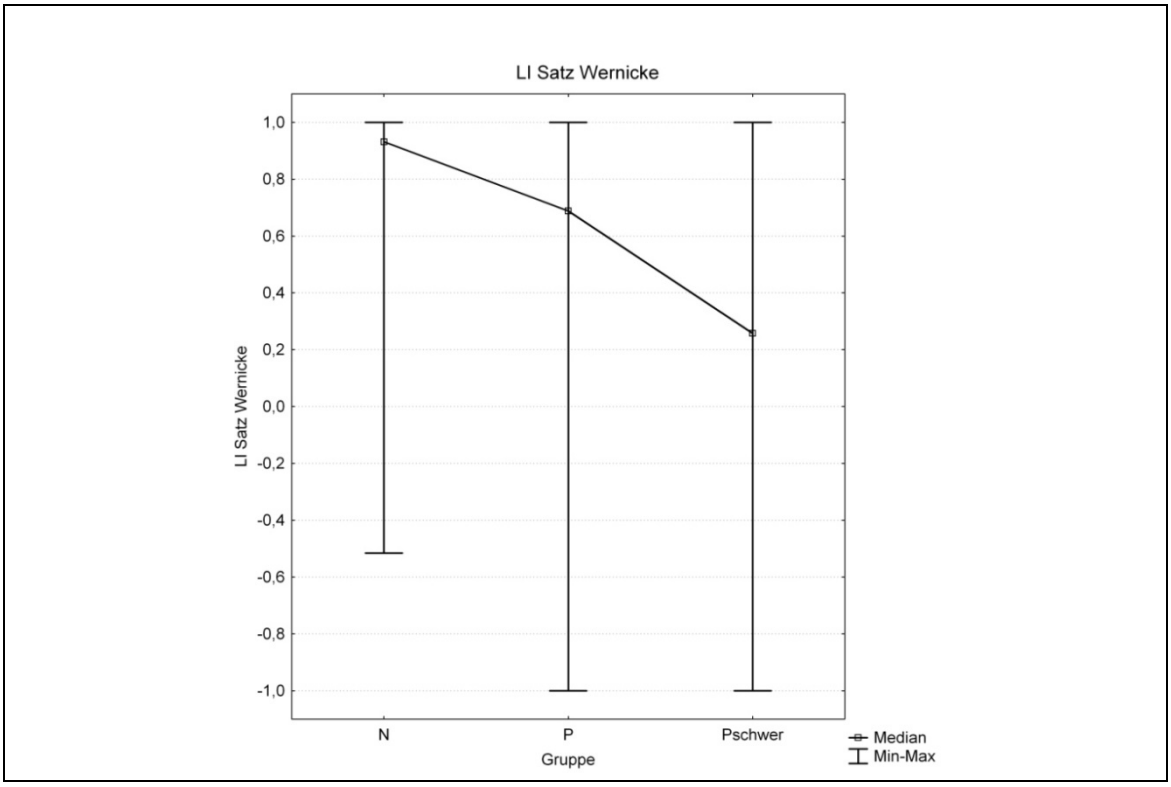


Abb. 4.2 Verteilung der LIs, am Beispiel *LI Satz Wernicke*. (Median Gruppe N: 0,932; Median Gruppe P: 0,688; Median Gruppe P_{schwer}: 0,258); Signifikanzniveaus: Vergleich Gruppe N vs. Gruppe P: p=0,204; Vergleich Gruppe N vs. Gruppe P_{schwer}: p=0,063.

Neben der beschriebenen atypischen Aktivierung des Wernicke-Analogons ist auch eine verstärkte rechtsseitige Aktivierung im Bereich des Broca-Analogons bei stotternden Patienten belegt. Kell et al. (2009) konnten mittels fMRT bei nicht durch eine Sprachtherapie beeinflussten stotternden Probanden eine deutliche rechtszerebrale Aktivierung u. a. des rechten frontalen Operculums und der vorderen Inselregion der rechten Hemisphäre objektivieren. Das von Kell et al. beschriebene Aktivierungsmuster überlappt sich mit dem rechtshemisphärischen Analogon des Broca-Zentrums. Ob diese rechtshemisphärische Aktivierung neben einer linksseitigen Sprachdominanz besteht oder Ausdruck einer atypischen Lateralisierung ist, diskutierten Kell et al. nicht.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie stützen die in den Untersuchungen von van Borsel et al. (2003) und Preibisch et al. (2003) gefundene rechtshemisphärische Zunahme der neuronalen Aktivität bei stotternden Patienten. Es bleibt jedoch anzumerken, dass grundsätzlich auch eine zunehmende bilaterale oder aber auch eine Abnahme der linkshemisphärischen Aktivierung den beobachteten Trend erklärt. Aufgrund der hier gewählten Methodik ist eine abschließend Aussage über die Ursache des Trends nicht zweifelsfrei zu treffen. Hier bedürfte es einer quantitativen Analyse der funktionellen Aktvierung in den Sprachzentren und deren Analoga. Darüber hinaus wurde in der vorliegenden Arbeit auch die Sprachlateralisierung untersucht und es kann belegt werden, dass die bisher beschriebenen rechtshemisphärischen Unterschiede bei stotternden Menschen *nicht* mit einer atypischen Lateralisierung der Sprachfunktion einhergehen. Insbesondere konnte auf individueller Ebene eine häufigere rechtshemisphärische Sprachdominanz bei stotternden Probanden ausgeschlossen werden, da sich die entsprechenden LIs nicht signifikant von denen der flüssig sprechenden Probanden unterschieden. Nur in Einzelfällen, wie bei den Normalprobanden auch, kam es bei den stotternden Probanden zu einer rechtshemisphärischen Lateralisierung der Sprachfunktion.

4.2 GIBT ES GLEICHSINNIGE MORPHOLOGISCHE VERÄNDERUNGEN BEI STOTTERNDEN?

Die Statistik zeigte im Vergleich der schwer stotternden Studienteilnehmer mit den flüssig sprechenden Probanden einen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Asymmetrie in der weißen Substanz. Die AIs in der Gruppe der schwer stotternden Probanden sprachen für eine Symmetrie (Median *AI Satz Wernicke*=0,032) und nicht mehr für eine Asymmetrie nach links wie bei den flüssig sprechenden Probanden.

Im Vergleich aller Stotternder mit den Normalprobanden fand sich kein signifikanter Unterschied. Hierbei fiel jedoch ein Trend auf, der für eine symmetrische FA-Wert-Verteilung bei den stotternden Probanden sprach (Abb. 4.3a).

Das in der Abb. 4.3a dargestellte Beispiel zeigt eine deutliche Verschiebung der AIs in der Gruppe aller stotternden Probanden. Dieser Trend wurde in der Betrachtung der Subgruppe der schwer stotternden Teilnehmer schließlich signifikant. Die AIs der Stot-

ternden zeigten eine deutlich größere Streubreite. Einzelne Probanden zeigten AIs, die für eine rechtsseitige Asymmetrie sprachen.

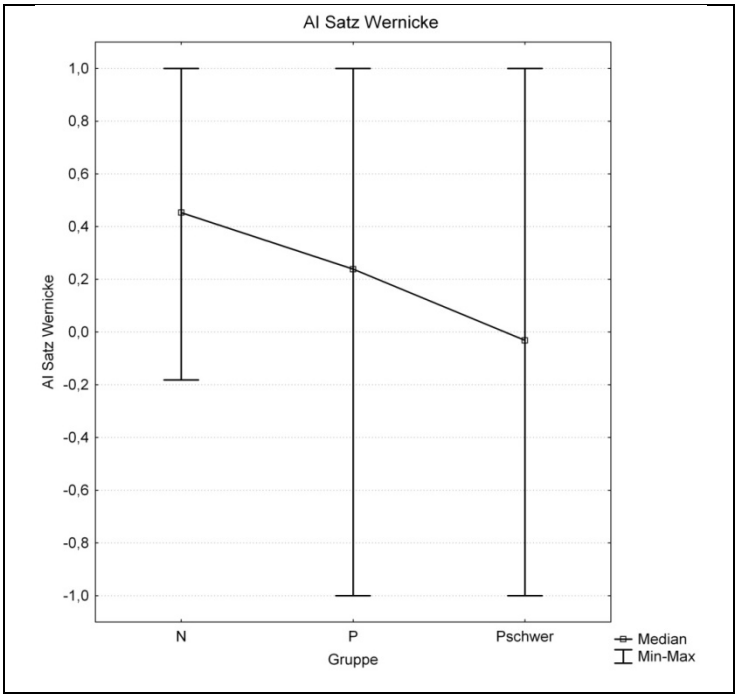


Abb. 4.3a Verteilung der AIs, am Beispiel des *AI Satz Wernicke*. (Median Gruppe N: 0,453; Median Gruppe P: 0,238; Median Gruppe P_{schwer} : 0,032.); Signifikanzniveaus: Vergleich Gruppe N vs. Gruppe P: p=0,149; Vergleich Gruppe N vs. Gruppe P_{schwer}: p=0,047.

In der Auswertung der Indizes, die auf der Grundlage der Wortgenerierung ermittelt wurden, ließ sich kein signifikanter Unterschied zwischen den verschiedenen Gruppen belegen, auch nicht bei Betrachtung der Subgruppe der schwer stotternden Probanden. Es zeigte sich jedoch ebenfalls ein Trend zu einer symmetrischen FA-Wert-Verteilung (Abb. 4.3b). Die gefundene Symmetrie bei den schwer stotternden Probanden beruhte auf einer Zunahme der FA-Werte in der rechten Hemisphäre (Abb. 4.4a und 4.4b). Linkshemisphärisch ließen sich bei den stotternden Probanden keine Unterschiede der FA-Werte feststellen. Zwar war die Spannbreite der linkshemisphärisch gemessenen FA-Werte bei den stotternden Probanden größer, doch entsprachen die linkshemisphärischen FA-Werte im Mittel den linkshemisphärischen FA-Werten der Normalprobanden.

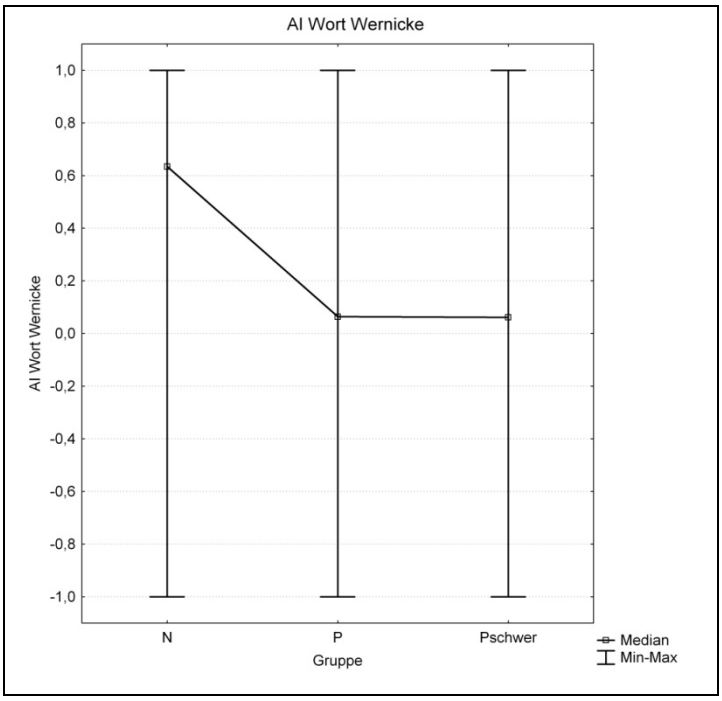


Abb. 4.3b Verteilung der AIs, am Beispiel des *AI Wort Wernicke*. (Median Gruppe N: 0,635 ; Median Gruppe P: 0,064 ; Median Gruppe P_{schwer}: 0,062); Signifikanzniveaus: Vergleich Gruppe N vs. Gruppe P: p=0,268; Vergleich Gruppe N vs. Gruppe P_{schwer}: p=0,336.

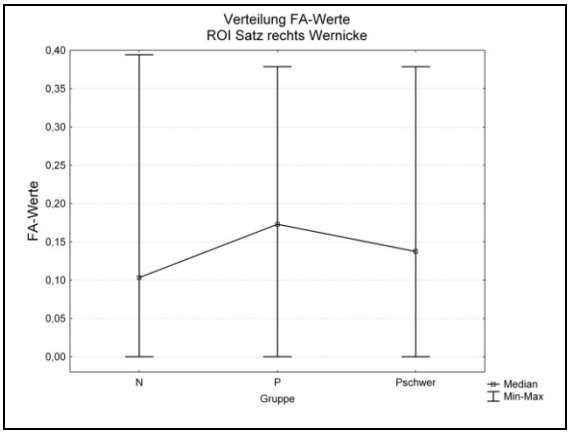


Abb. 4.4a Verteilung der gemittelten FA-Werte in der *ROI Satz rechts Wernicke* in den Gruppen N (Median: 0,103), P (Median: 0,213) und P_{schwer} (Median: 0,138).

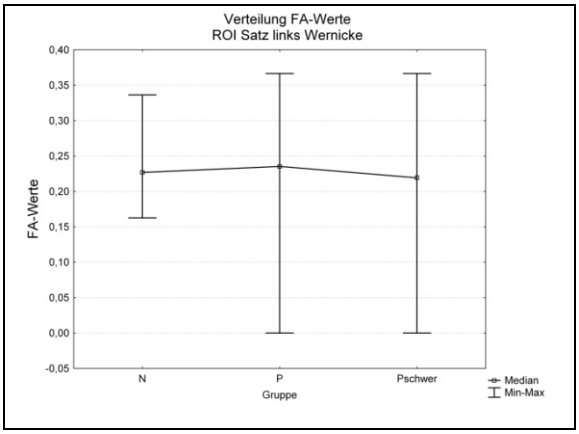


Abb. 4.4b Verteilung der gemittelten FA-Werte in der *ROI Satz links Wernicke* in den Gruppen N (Median: 0,227) und P (Median: 0,235) und P_{schwer} (Median: 0,219).

4.3 Erklärungsansatz für die gefundenen morphologischen Veränderungen

Der in der vorliegenden Studie beobachtete Trend stützt die Theorie, dass bei Patienten, die an einer schweren Form von idiopathischem Stottern leiden, ein rechtshemisphärisches Netzwerk für die Sprachbildung besteht (Kell et al. 2009; Sommer et al. 2002; Watkins et al. 2008) und dass dieses Netzwerk nicht auf der dominanten Hemisphäre lokalisiert ist. Die in der vorliegenden Studie erhobenen Daten sprachen nicht für eine FA-Wert-Reduktion in der linken Hemisphäre, obgleich in vorausgegangenen

Studien linkshemisphärische FA-Wert-Reduktionen beschrieben sind (Chang et al. 2008; Kell et al. 2009; Watkins et al. 2008). Zum Beispiel ließen sich reduzierte FA-Werte in Verbindungen zwischen Parietal-, Frontallappen und der Inselregion mit dem Frontallappen nachweisen (Kell et al. 2009). Es muss jedoch berücksichtigt werden, dass bei der strukturellen Betrachtung in der vorliegenden Arbeit bewusst nur ein vorselektioniertes kleines Areal untersucht wurde, und dass die Analyse mithilfe eines indirekten Indikators, dem AI, untersucht wurde. Demgegenüber steht die Methode der voxelbasierten Morphometrie (VBM), die in den Studien von Chang et al. (2008), Kell et al. (2009) und auch in den Untersuchungen von Watkins et al. (2008) Anwendung fand. Diese eignet sich grundsätzlich besser, um signifikante FA-Wert-Reduktionen im Vergleich zweier Gruppen zu detektieren, doch fehlt die Verknüpfung zu funktionellen Arealen. Sofern die Bereiche mit reduzierter FA nicht mit den Sprachzentren in einem direkten Zusammenhang stehen, können diese Bereiche nicht mit der hier angewendeten Methode erfasst werden, sodass die vorbeschriebenen FA-Wert-Reduktionen in der vorliegenden Arbeit nicht zwingend reproduzierbar sein müssen. Kell et al. postulierten, dass in diesem Bereich die Ursache für das Stottern liegt, und dass die Ursache eine Läsion ist. Atypische Aktivierungsmuster und morphologische Asymmetrien wurden als Kompensationsmechanismen gedeutet. Rechtshemisphärische Aktivierungsmuster, welche sich mit Besserung der Klinik zurückbildeten (Braun et al. 1997; Fox et al. 2000), wurden auch in auf der Positronenemissions-Tomografie (PET) basierenden Studien bei stotternden Probanden belegt und ebenfalls als Ausdruck einer Kompensation gedeutet (Braun et al. 1997; Fox et al. 2000; Preibisch et al. 2003).

In der Arbeit von Sommer et al. (2002) wurde mittels VBM eine Reduktion des FA-Wertes bei stotternden Probanden im Vergleich zu flüssig sprechenden Probanden im Bereich des linken rolandischen Operkulums gefunden. In diesem Bereich sind Verbindungen zwischen den einzelnen motorischen Bereichen der Sprechmuskulatur und der Sprachareale lokalisiert. Das rolandische Operkulum befindet sich nahe der sensomotorischen Repräsentation der Zungen- und Larynxmuskulatur und bildet einen Teil des Fasciculus arcuatus (Paulesu et al. 1993; Price et al. 1996; Wildgruber et al. 1996). Sommer et al. diskutierten, ob diese FA-Erniedrigung in einem Zusammenhang mit einer kompensatorischen Überfunktion von Teilen der rechten Hemisphäre zu erklären ist. Sommers Ergebnisse stützen die These, dass das Stottern mit Veränderungen der weißen Substanz einhergeht. Im Unterschied zu der vorliegenden Arbeit wurde in der Studie von Sommer et al. der Zusammenhang zwischen dem Ort der Reduktion des FA-Wertes und der Sprechstörung über die in der Literatur angegebene Funktion des Läsionsortes hergestellt. Diese Funktion wurde jedoch nicht mittels funktioneller Untersuchung geprüft. Individuelle Variationen in diesen Bereichen fanden bei dieser rein anatomischen Zuordnung keine Berücksichtigung. Eine rein anatomische Zuordnung ist problematisch, da in den funktionellen Untersuchungen eine große Streubreite der Ausdehnung und Lokalisation der Sprachzentren in allen 3 Gruppen ermittelt wurde. Diese in der vorliegenden Studie gemachte Beobachtung deckt sich mit den Ergebnissen vorausgegangener Untersuchungen (Amunts et al. 2004; Schneider 2007).

Durch die Verbindung der funktionellen Untersuchung mit der morphologischen Betrachtung wurde in der vorliegenden Studie die Variabilität der Sprachzentren berücksichtigt. Mithilfe der in der Methodik beschriebenen Vorgehensweise wurde sichergestellt, dass die Untersuchung der FA nur in Bereichen erfolgte, die mit dem Sprachareal direkt in Zusammenhang standen. Zudem wurde in der Studie von Sommer et al. (2002) eine Gruppenauswertung für die Suche nach Unterschieden in der weißen Substanz verwendet. In der Arbeit von Sommer et al. (2002) wurden alle erhobenen Daten gepoolt ausgewertet. Das heißt, alle einzelnen Rohdaten der Probanden wurden in einer Analyse betrachtet. Diese Methode eignet sich, um allgemeine, sich auf individueller Ebene konstant darstellende Unterschiede zwischen zwei Gruppen zu erfassen. Individuell variable Unterschiede sind mit einer reinen Gruppenanalyse jedoch schwer fassbar und wurden in der Studie von Sommer et al. auf individueller Ebene nicht mehr geprüft. In Abgrenzung hierzu wurden die Rohdaten in der vorliegenden Studie nicht gepoolt ausgewertet und erst nachdem eine Auswertung auf individueller Ebene durch die Berechnung der Indizes erfolgte, wurden die Gruppen betrachtet.

Watkins et al. (2008) konnten bei stotternden Probanden einen Zusammenhang zwischen reduzierter funktioneller Aktivität und einer Reduktion von FA-Werten belegen. Die Studiengruppe von Watkins et al. zeigte eine reduzierte funktionelle Aktivität in Bereichen des linken ventralen prämotorischen Kortex sowie des rechten prämotorischen Kortex bei 12 Patienten mit idiopathischem Stottern. Es wurde bei Watkins et al. (2008) ein Satzlese-Paradigma genutzt und somit keine eigenständige Satzgenerierung abgebildet. Bei diesen Probanden wurde mittels VBM eine Reduktion der FA in den unmittelbar angrenzenden Bereichen der weißen Substanz nachgewiesen. Die Ergebnisse von Watkins et al. sprechen für einen Zusammenhang zwischen funktioneller und morphologischer Asymmetrie der Sprache bei stotternden Personen. Die Annahme, dass die Verschiebung der LI-Werte bei den stotternden Probanden durch eine Zunahme der funktionellen Aktivierung rechtshemisphärisch bedingt war, ist ein möglicher Erklärungsansatz für die gegenüber links gesteigerten FA-Werte und würde die Ergebnisse von Watkins et al. stützen. Die in dieser Arbeit verwendete Methodik kann diese Annahme jedoch nicht eindeutig belegen.

Bei der Sprachproduktion von gesunden Probanden gibt es Beispiele für eine Asymmetrie in der weißen Substanz, welche mit einer funktionellen Lateralisierung einhergeht. Nucifora et al. (2005) konnten eine Asymmetrie zugunsten der linken Hemisphäre im Fasziculus arcuatus bei gesunden und rechtshändigen Probanden nachweisen. Die gefundene Asymmetrie des Fasciculus arcuatus belegt, dass ein Zusammenhang zwischen der funktionellen Lateralisierung und der Mikrostruktur der weißen Substanz bei gesunden Probanden besteht. Entsprechend zu den Ergebnissen von Nucifora et al. (2005) ließ sich in der vorliegenden Studie bei den Normalprobanden eine Sprachlateralisierung nach links feststellen, die mit einer Asymmetrie mit erhöhten FA-Werten in der linken Hemisphäre einherging.

Kell et al. (2009) belegten höhere FA-Werte in Bereichen des linken Corpus callosums, des linken inferioren okzipito-frontalen Faszikels und des vorderen Anteils des linken

Fasziculus arcuatus bei stotternden Probanden mittels VBM. Hierbei zeigten jedoch nur stotternde Probanden mit einem schweren, persitierenden Stottern eine signifikante FA-Wert-Erhöhung. Im Vergleich dazu konnte die FA-Wert-Erhöhung nicht bei Patienten beobachtet werden, bei denen sich das Stottern ohne Therapie spontan gebessert und zurückgebildet hatte. Kell et. al. (2009) postulierten, dass die Veränderung das Ergebnis eines rechtsseitigen insuffizienten Kompensationsmechanismus ist und somit nicht die Ursache, sondern ein Symptom des Stotterns ist.

Jäncke et al. (2004) belegten bei stotternden Probanden im Bereich des Gyrus temporalis superior inklusive des Planum temporale, des präzentralen Gyrus, des Gyrus frontalis inferior und des Gyrus frontalis medius der rechten Hemisphäre im Vergleich zu flüssig sprechenden Probanden eine Zunahme der weißen Substanz mittels VBM. Auch in Jänckes Studie wurden die Ergebnisse mittels Gruppenanalyse mit gepoolten Rohdaten ermittelt und nicht auf individueller Ebene geprüft. Die Unterschiede wurden in Bereichen gefunden, die als Bestandteile des Netzwerkes für die Sprachgenerierung bzw. als deren kontralaterale Äquivalente gelten. So enthält der Gyrus temporalis superior den auditorischen Kortex mit dem Planum temporale und der Heschle'schen Querwindung. Der Gyrus frontalis inferior beinhaltet das rechtsseitige Analogon des Broca-Areals und Bereiche des sensomotorischen Kortex mit den Repräsentationsgebieten des linken Gesichts und Mundes. Es fehlt in der Diskussion von Jänke et al. eine direkte Verknüpfung mit funktionellen Untersuchungen. Eine Aussage darüber, ob eine atypische funktionelle Lateralisierung mit dieser strukturellen Seitendifferenz einhergeht, wurde in der Studie von Jäncke et al. nicht gemacht. Bei den untersuchten Probanden der vorliegenden Arbeit wurde die funktionelle Sprachlateralisierung in die Untersuchung mit einbezogen und für jeden Probanden beantwortet. Hierbei ließ sich feststellen, dass die stotternden Probanden verstärkt in beiden Hemisphären funktionelle Aktivität zeigten, was sich in einer Verschiebung der LI-Werte ausdrückte. Darüber hinaus war neben diesem Trend, eine Erhöhung der FA-Werte rechtshemisphärisch bei schwer stotternden Probanden in den dazugehörigen Regionen in der weißen Substanz zu beobachten.

Bei Patienten mit klinisch ausgeprägterer Symptomatik ließ sich in der vorliegenden Studie eine Abnahme der Asymmetrie aufgrund der Zunahme der rechtshemisphärischen FA-Werte belegen. Es ist anzunehmen, dass diese Beobachtung Ausdruck eines Kompensationsmechanismus ist, der jedoch nicht ausreicht, die Störung des Redeflusses suffizient zu kompensieren, entsprechend dem Erklärungsansatz von Kell et al. (2009). Im Rahmen dieser Kompensation könnte es zu einer Rekrutierung von Neuronenverbänden, die kontralateral zu den klassischen Sprachzentren liegen, kommen. Im weiteren Verlauf der Ausweitung der Sprachfunktion auf die Analoga der Sprachzentren, insbesondere des Wernicke-Zentrums, kommt es zu einem Umbau in der weißen Substanz. Der Trend für eine zunehmende bilaterale Aktivität wurde bei allen stotternden Probanden beobachtet, auch bei Stotternden mit einer milderen Symptomatik. Da die beobachteten Veränderungen der weißen Substanz nur in der

Gruppe der schwerer betroffenen Probanden signifikant waren, ist es möglich, dass diese rechtshemisphärische Veränderung mit der Schwere der Symptomatik zunimmt.

4.4 WORT- VS. SATZGENERIERUNG ZUR LOKALISATION DER SPRACHZENTREN

Eine erhöhte Aussagekraft in Bezug auf die Sprachlateralisierung durch die Kombination der fMRT und der DTI setzt voraus, dass sowohl die funktionell ermittelten Indizes (LIs) als auch die mithilfe der DTI gebildeten Indizes (AIs) dieselbe Hemisphäre anzeigen.

Bei den auf Grundlage der Satzgenerierungs-Aufgabe ermittelten Indizes trifft diese Voraussetzung zu. LIs und AIs zeigen in allen ROIs dieselbe Hemisphäre an (vgl. Tab. 3.29 und 3.30).

Bei den Indizes, die auf Grundlage der Wortgenerierung ermittelt wurden, war dies nicht der Fall. Die Indizes der *ROI Wort Broca* zeigten *nicht* dieselbe Hemisphäre an. Die Indizes im Bereich des Wernicke-Areals hingegen zeigten, unabhängig von der Aufgabenstellung, dieselbe Hemisphäre an. Diese Beobachtung wurde jedoch nur in der Gruppe der Normalprobanden gemacht, bei den stotternden Probanden zeigten die verschiedenen Indizes, unabhängig von der zugrunde liegenden Aufgabenstellung, stets dieselbe Hemisphäre an.

Zu erwarten war eine gleichsinnige Aussage der verschiedenen Indizes, unabhängig von der Aufgabenstellung. Beide Aufgabenstellungen sind semantische Aufgabenstellungen. Doch Stippich et al. (2007) ermittelten bei der Nachuntersuchung des Messprotokolls an einem größeren Kollektiv für die Lokalisation des Broca-Areals mittels Wortgenerierung eine geringere Aussagekraft als für die Satzgenerierung (80 vs. 96%). Diese verminderte Sensitivität bei der Lokalisation, insbesondere des Broca-Areals, könnte eine plausible Erklärung für die unterschiedlichen Aussagen der Indizes sein.

Eine nicht ausreichende Sensitivität bei der Wortgenerierungs-Aufgabe im Gegensatz zu der deutlich erhöhten Sensitivität bei der Satzgenerierungs-Aufgabe könnte erklären, weshalb die Ergebnisse, die auf Grundlage der Satzgenerierung gebildet wurden, nicht bei der Wortgenerierung reproduzierbar waren.

Die Angabe bezüglich der Erfolgsrate, die verschiedenen Sprachzentren zu lokalisieren war bei der Planung des Studiendesignes noch nicht publiziert und konnte daher nicht berücksichtigt werden. Retrospektiv ist davon auszugehen, dass die Wortgenerierungsaufgabe weniger geeignet war, die Sprachlateralisierung bei den Probanden ausreichend zu prüfen bzw. das Broca-Areal zu lokalisieren.

4.5 ABGRENZUNG GEGENÜBER VORAUSGEGANGENEN FUNKTIONELLEN UNTERSUCHUNGEN

Bei dem Vergleich von Studien, welche die BOLD-fMRT nutzen, ist eine hohe Variabilität möglich und der Vergleich der einzelnen Studien miteinander kann problematisch sein. Grund hierfür ist, dass das BOLD-Signal durch verschiedene Variablen in der Umsetzung des Untersuchungsprotokolls beeinflusst wird. Zu diesen Einflussfaktoren bei der Untersuchung von Sprache mittels fMRT gehören Alter, Händigkeit (Szaflarski et al. 2002), Multilingualität (Kim et al. 1997), verwendete Aufgabenstellung und die Art des angebotenen Reizes (z. B. visuell oder auditorisch) (Carpentier et al. 2001). Aus diesem Grund muss bei dem Vergleich mit den vorausgegangenen Studien von van Borsel et al. (2003) und Preibisch et al. (2003) auch die Methode während der funktionellen Untersuchungen genauer betrachtet werden.

Insbesondere in der Aufgabenstellung und der Art des angebotenen Reizes unterschied sich die vorliegende Studie von den methodischen Ansätzen bei van Borsel et al. (2003) und Preibisch et al. (2003). Die Aufgabenstellung bei van Borsel et al. (2003) bestand in einem Wort-Lese-Paradigma. In der Studie von Preibisch et al. (2003) wurden Kurzsätze laut gelesen. Die Worte und Sätze wurden in beiden Studien den Probanden von außen vorgegeben. In der vorliegenden Arbeit wurden die Probanden aufgefordert, die Worte selbstständig zu generieren und nicht laut zu artikulieren. Von außen wurden nur die Wortkategorie und die Bilder für die Satzgenerierung vorgegeben, welche in randomisierter Reihenfolge den Probanden gezeigt wurden. Durch dieses Vorgehen wurde eine Beeinflussung der Probanden von außen reduziert. Darüber hinaus ähnelte das selbstständige Bilden der Worte und Sätze stärker dem natürlichen Bilden von Sprache als das reine Lesen vorgegebener Inhalte.

Neben den Unterschieden in den Testparadigmen gab es auch unterschiedliche Ansätze in der Auswertung der Daten. Bei der Beurteilung der Lateralisierung bezogen van Borsel et al. (2003) und Preibisch et al. (2003) die gesamte funktionelle Aktivierung der Hemisphären in die Analyse mit ein. Nutzt man alle aktivierten Voxel einer Hemisphäre zur Berechnung eines Lateralisierungsindex, wie z. B. bei Benson (1999) und Binder et al. (1996), werden auch aktivierte Voxel in Bereichen außerhalb der Sprachareale berücksichtigt. Diese sind nicht eindeutig von der gewünschten Aktivierung zu trennen. Insbesondere vor dem Hintergrund, dass die Probanden in den Untersuchungen von van Borsel et al. (2003) und Preibisch et al. (2003) aufgefordert waren die Sprache zu artikulieren, kam es zu einer bilateralen Aktivierung von Kortexarealen, welche die Motorik der Sprechmuskulatur steuern. Diese bilaterale Aktivität überlagerte die lateralisierte Aktivität während der Sprachgenerierung und verminderte den Kontrast der Aktivierung zwischen der linken und rechten Hemisphäre, wodurch eine Untersuchung der Lateralisierung erschwert wurde.

In der vorliegenden Studie wurde nur die Aktivität im Bereich der definierten ROIs berücksichtigt. Durch die Verwendung von ROIs konnten aktivierte Voxel, die nicht unmit-

telbar mit der Aktivität in den Sprachzentren in Zusammenhang standen, bei der Berechnung der funktionellen LIs ausgeschlossen werden. Hierzu zählten durch den Versuchsaufbau bedingte Aktivität wie z. B. in der vorliegenden Arbeit die Aktivierung des visuellen Kortex. Neben der durch den Versuchsaufbau bedingten Aktivierung, welche eine planbare Begleitaktivität ist, wurden aber auch andere nicht planbare Aktivierungen während der funktionellen Messungen ausgeschlossen, wie z. B. unbewusste motorische Aktivität.

Die Fokussierung auf die Aktivierung im Bereich der klassischen Sprachzentren schließt auch eine mit der Sprachbildung assoziierte Aktivierung außerhalb der Sprachzentren aus. Insbesondere bei stotternden Probanden wurde eine vermehrte Aktivierung außerhalb des Broca- und Wernicke-Zentrums während der Sprachbildung beschrieben. Bis zum jetzigen Zeitpunkt wurden funktionelle Unterschiede bei der Sprachproduktion im Vergleich zu gesunden Probanden im rechten frontalen Operculum, im Bereich der vorderen Inselregion, des Vermis des Cerebellums, des Gyrus Supra maginalis und der frontalen Augenfelder gefunden. Am deutlichsten fallen diese atypischen Aktivierungen im Bereich des rechten frontalen Operculums sowie der vorderen Inselregion aus (Brown et al. 2005; Kell et al. 2009; Preibisch et al. 2003). Es wäre grundsätzlich denkbar, dass bei stotternden Probanden eine Einbeziehung zusätzlicher Areale bei der Berechnung der LIs aussagekräftiger ist. Da in der vorliegenden Arbeit nicht die Objektivierung allgemeiner Unterschiede in der Sprachproduktion bei stotternden Probanden das Ziel der Untersuchung war, sondern die abgegrenzte Frage der Lateralisierung aufgrund der Aktivität in den klassischen Spracharealen im Fokus der Studie stand, war diese Vorselektion im Rahmen des verwendeten Paradigmas methodisch sinnvoll und erhöhte den Kontrast bei der Untersuchung der Lateralisierung der Sprachfunktion.

4.6 VALIDITÄT DER FUNKTIONELLEN MESSUNG

Mithilfe des etablierten Messprotokolls der Arbeitsgruppe Stippich et al. (2003) wurde sowohl die Lateralisierung der Sprachfunktion als auch eine funktionell gestützte Lokalisation der Sprachzentren ermöglicht. Stippich et al. (2007) ermittelten bei einer Kombination des Satz- und Wortgenerierungs-Paradigmas eine Erfolgsrate von 98% bei der Lokalisation der Sprachzentren. Das Testparadigma wurde an mehr als 81 Probanden mit Hirntumoren getestet und auf seine Aussagekraft hin untersucht. Die meisten Untersuchungen mittels MRT weisen wesentlich geringere Teilnehmerzahlen auf, sodass die Methode an einer außergewöhnlich hohen Anzahl von Probanden angewendet und getestet wurde. Des Weiteren wurden die Ergebnisse auch mittels invasiver Verfahren wie dem Wada-Test, der Elektrokortikographie oder einer Kombination aus beiden Verfahren geprüft.

Es bleibt jedoch kritisch anzumerken, dass keine Erfahrung in der Anwendung dieses Paradigmas bei stotternden Probanden besteht. Darüber hinaus ist festzustellen, wie in

Abschnitt 4.4 bereits diskutiert, dass das Wortgenerierungs-Paradigma nur eingeschränkt für die Lokalisation des Broca-Areals geeignet ist.

Dennoch lässt sich aus den genannten Gründen schlussfolgern, dass insbesondere das Satzgenerierungs-Paradigma die Frage nach der Lateralisierung der Sprachfunktion und die Lokalisation der Sprachzentren auf individueller Ebene zu klären vermag.

Ein guter Indikator für die Qualität der Umsetzung des Protokolls bietet der Vergleich der Ergebnisse der Normalprobanden mit den Ergebnissen der Kontrollgruppe in der Originalstudie (Stippich et al. 2003). Der direkte Vergleich der LIs des Normalkollektivs mit den LIs der Vergleichsgruppe zeigte ein gleichsinniges Ergebnis (vgl. Abb 4.5).

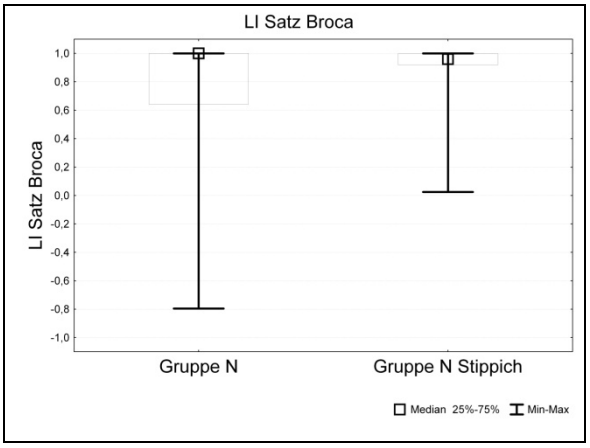


Abb. 4.5 Vergleich der LIs auf Basis der *ROI Satz Broca*. Verglichen wurden die Ergebnisse im Kollektiv der Vergleichsgruppen, rechts Gruppe N (n=20) der vorliegenden Arbeit und links die LIs aus der Studie von Stippich et al. (2003) (n=14). (Median Gruppe N: 1,0; Median Gruppe N Stippich: 0,94).

In beiden Gruppen lag der Median in einem Bereich, der für eine linksseitige Lateralisierung spricht. Bei 90% der in dieser Arbeit untersuchten Normalprobanden (gilt für *ROI Satz Broca*) wurde eine Lateralisierung zur linken Hemisphäre ermittelt (siehe Tab. 6.3). In der Originalstudie wurde in 100% der Fälle eine linksseitige Lateralisierung ermittelt. Somit decken sich die Ergebnisse von Stippich et al. (2003) sowie auch die der vorliegenden Studie mit der allgemein anerkannten Aussage, dass die meisten Rechtshänder eine linkshemisphärische Sprachdominanz aufweisen (Dronkers et al. 2000; Springer et al. 1999).

Im Vergleich unterschieden sich die beiden Gruppen in der Streuung der einzelnen LIs. Bei den LIs der Gruppe N der vorliegenden Arbeit fiel die Streuung größer aus. Die Gesamtzahl der Teilnehmer in der vorliegenden Arbeit war mit 20 Teilnehmern größer als die Kontrollgruppe von Stippich et al. (n=14).

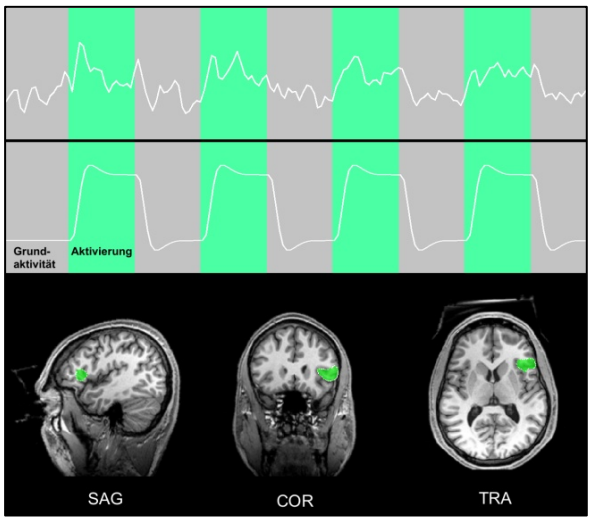


Abb. 4.6 Darstellung der Datenzeitreihe (Voxel-Time-Course) am Beispiel der *ROI Satz links Broca* während der Satzgenerierung. Die obere Kurve zeigt das gemessene Signal der *ROI Satz links Broca* im zeitlichen Verlauf. Die untere Kurve zeigt ein mit der HRF moduliertes Blockdesign.

Wie bei allen funktionellen Messungen sind die Ergebnisse von der Mitarbeit der Versuchsperson abhängig. Zur Sicherung der Datenqualität erfolgte durch den Untersucher eine Kontrolle der Datenzeitreihe (*Voxel-Time-Course)*. Hierbei wurde das Signal der Voxel innerhalb einer ROI über die Zeit grafisch aufgetragen. Näherte sich das Signal über die Zeit entsprechend dem Signalverlauf der HRF an, sprach dies für eine gute Signalqualität (siehe Abb. 4.6).

Die Phasen der Aktivierung und Grundaktivität waren bei den einzelnen Probanden gut voneinander abgrenzbar. Bei keinem der in die Studie eingeschlossenen Probanden musste nach der Kontrolle von einer mangelnden Mitarbeit ausgegangen werden.

Um die Datenqualität zu optimieren, wurden die Probanden auf die Aufgabenstellung vorbereitet. Die verwendeten Bilder und Wortkategorien wurden den Probanden vor Beginn der Messung gezeigt. Anhand der Beispiele wurden Verständnisfragen im Vorfeld geklärt und dadurch die Umsetzung der Aufgabe optimiert. Durch die Vorbereitung der Probanden wurde eine durch Lernprozesse bedingte Aktivierung während der Messung vermieden. Solche Lerneffekte können das Aktivierungsmuster der tatsächlichen Sprachproduktion verfälschen (Stippich et al. 2003). In Abgrenzung zu dem Originalprotokoll von Stippich et al. (2003) erfolgte die Vorbereitung der Probanden mit einem Standardformular auf Papier. In der Studie von Stippich et al. (2003) übten die Probanden an einem Bildschirm, welcher die Präsentation der Wortkategorien und Bilder für 30 Minuten simulierte.

4.7 EINFLUSSFAKTOREN

Dass Sprachtherapien Einfluss auf Untersuchungen zur Lateralisierung haben können, zeigte sich in Studien, welche die Plastizität des Gehirns bei Patienten mit idiopathischem Stottern unter dem Einfluss logopädischer Therapie untersuchten (De Nil et al. 2003; Kell et al. 2009; Neumann et al. 2003). Berücksichtigt man, dass nahezu alle stotternden Probanden der vorliegenden Arbeit eine oder mehrere Sprachtherapien abgeschlossen hatten (sieh Tab. 6.26), muss der mögliche Einfluss der Therapie bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden. De Nil et al. (2003) konnten in

einem Kollektiv von 13 stotternden Probanden, welche vor und direkt nach einer intensiven Therapie sowie ein Jahr später im Anschluss an diese untersucht wurden, nachweisen, dass sich eine zunächst rechtshemisphärische Lateralisierung zu einer links und bilateralen Aktivierung verschob. Dieser Trend konnte mittels PET-Messungen sowohl direkt im Anschluss an eine dreiwöchige Intensivphase der Therapie als auch ein Jahr im Anschluss an die Therapie gezeigt werden.

Die Arbeitsgruppe Neumann et al. (2003) zeigte, dass stotternde Probanden vor einer Therapie eine rechtshemisphärisch führende Aktivierung im prämotorischen Kortex und im Motorkortex aufwiesen. In Messungen mittels fMRT nach Therapie zeigte sich eine weitere Verstärkung der rechtsseitigen Aktivierung sowie eine vermehrte linkshemisphärische Aktivierung. Darüber hinaus konnte nach einer weiteren zeitlichen Latenz eine erneute Zunahme der rechtsseitigen Aktivierung belegt werden. Ferner ließ sich eine Abhängigkeit der rechtsseitigen Aktivierung von der Schwere der Sprechstörung belegen. Zusätzlich konnte eine Zunahme der Aktivierung in frontal und temporal gelegenen Arealen der linken Hemisphäre bei stotternden Probanden innerhalb von 12 Wochen nach einer Therapie belegt werden (Neumann et al. 2005). Die Autoren postulierten, dass die Zunahme in den linkshemisphärischen Arealen durch Sprachtherapie bedingt ist.

Kurzzeiteffekte von Sprachtherapien konnten in dieser Arbeit ausgeschlossen werden. Die letzte Sprachtherapie lag bei den Probanden längere Zeit zurück (siehe Tab. 6.26). Langzeiteffekte hingegen waren zu erwarten, lassen sich jedoch aufgrund der Verschiedenheit der einzelnen Therapieansätze und ihren unbekannten spezifischen Einflüssen auf funktionelle Messungen nicht genau abgrenzen. Eine Auswirkung von Therapieeffekten auf die Ermittlung von Lateralisierung der Sprachfunktion wurde nicht untersucht.

Neben Therapieeffekten gibt es eine weitere Einflussgröße: Die Spontanremission bei stotternden Patienten. Kell et al. (2009) verglichen 13 Patienten, bei denen sich das Stottern ohne therapeutische Einflüsse spontan gebessert hatte, mit 13 stotternden Probanden, die ihre Sprechstörung durch eine Therapie verbessern konnten. Die stotternden Patienten, die sich spontan ohne Therapie verbessert hatten, zeigten eine ausgeprägte rechtshemisphärische Aktivierung einschließlich des Broca-Analogons.

Bisher konnte die Ursache für die Spontanremission bei Stotternden nicht erklärt werden. Das Geschlecht und ein früher Beginn des Stotterns begünstigen eine spontane Remission. Eine familiäre Belastung senkt hingegen die Wahrscheinlichkeit für eine Remission (Yairi et al. 1996).

Es muss davon ausgegangen werden, dass die Untersuchung der Sprachlateralisierung von Therapieeffekten und der Spontanremission beeinflusst wurde. Zum jetzigen Zeitpunkt ist es jedoch nicht möglich, diesen Einfluss auf individueller Ebene zu erfassen und die Daten entsprechend zu bereinigen.

Bei der Auswertung der funktionellen Messungen kam in dieser Studie ein weiterer Einflussfaktor hinzu. In Bezug auf das Merkmal Stottern, welches durch den SSI-Wert objektiviert wurde, stellte sich die Gruppe P sehr heterogen dar. Die Ausprägung des Merkmals Stottern reichte bei den Probanden von leicht bis sehr schwer. In einer sehr heterogenen Gruppe, die darüber hinaus aus relativ wenigen Teilnehmern gebildet wurde, besteht die Möglichkeit, dass stark abweichende Einzelergebnisse das Gesamtergebnis beeinflussen. Um den Einfluss der Heterogenität in Bezug auf das Merkmal Stottern zu untersuchen, wurde die Subgruppe P_{schwer} gebildet. Im Vergleich der LIs zwischen den Gruppen P und P_{schwer} zeigte sich, dass der genannte Trend bei den schwer stotternden Probanden deutlicher zur Darstellung kam. Es bleibt in weiteren Studien zu prüfen, ob sich der Trend bei einem größeren Kollektiv von schwer stotternden Probanden als signifikanter Unterschied darstellt.

Im Kontext der im Vorfeld veröffentlichten Studien liegen die Gesamtzahlen der Probanden jedoch in einem vergleichbaren Bereich. In einer Metaanalyse von Brown et al. (2005) wurden die Ergebnisse aus 8 Studien, die ebenfalls funktionelle Unterschiede bei Patienten mit idiopathischem Stottern untersuchten, aufgeführt. Nur eine dieser Studien umfasst 18 stotternde Probanden. In zwei weiteren umfasste die Auswertung 16 Probanden, bei den übrigen Studien wurden weniger als 16 Probanden in die Untersuchungen mit einbezogen.

4.8 Klinische Implikationen

Am Beispiel des Stotterns wird deutlich, dass Veränderungen in der weißen Substanz mit funktionellen Signalveränderungen direkt verknüpft sein könnten (Chang et al. 2008; Sommer et al. 2002; Watkins et al. 2008).

In den durchgeführten Messungen konnte gezeigt werden, dass der Anstieg der kontralateralen FA-Werte ein Indikator für sich verändernde funktionelle Lateralisierung sein könnte. Es bedarf weiterer Untersuchungen, um zu belegen, dass die Verschiebung der LIs mit einer Zunahme der rechtshemisphärischen Aktivierung einhergeht. Gelänge dieser Nachweis, so ließe sich postulieren, dass bereits vor einem vollständigen Wechsel der funktionellen Lateralisierung ein Anstieg der FA-Werte messbar ist. Hierfür spricht die erst beginnende Verschiebung der LIs bei schon signifikant unterschiedlichen AIs. Somit erhöhte sich die Aussagekraft bezüglich der Sprachlateralisierung, wenn funktionelle und diffusionsgewichtet MRT kombiniert würden.

Die hier angewandte Methode lässt grundsätzlich eine individuelle Betrachtung für jeden Probanden zu. Sofern sich die hier aufgezeigten Trends in folgenden Studien konkretisieren und reproduzieren lassen, könnte das in dieser Arbeit angewendete Vorgehen auch bei einzelnen Patienten diagnostisch genutzt werden. Ein Einsatz in der Diagnostik würde voraussetzten, dass die Untersuchung der Lateralisierung und Asymmetrie Patienten und Therapeuten dabei hilft, Patienten frühzeitig zu identifizieren. Darüber hinaus wäre es von Vorteil, wenn der LI oder AI eine Aussage über den mögli-

chen Verlauf der Sprechstörung zuließe. Auch wäre die objektive Kontrolle von Therapieeffekten denkbar und damit wohlmöglich die Planung einer individuellen Therapie.

Aufgrund der Spannbreite der Ergebnisse bei den stotternden Probanden ließen sich nur eingeschränkt signifikante Unterschiede gegenüber den flüssig sprechenden Probanden erfassen. Ein reiner Trend, wie er hier bei den LIs gefunden wurde, reicht bei einer Betrachtung im Einzelfall nicht aus, um ein diagnostisch verwertbares Ergebnis zu erhalten. Es ist zu diskutieren, ob in Fällen von schwerem Stottern die symmetrische funktionelle Aktivierung eine prognostische Aussage zulässt. Hierfür spricht die deutliche Zunahme des Trends in der Gruppe schwer stotternder Probanden. Diesbezüglich sind noch weitere serielle, individuelle Untersuchungen und Verlaufsbeobachtungen an einem größeren Kollektiv stotternder Probanden notwendig, um eine Korrelation der AIs mit der Schwere des Stotterns zu prüfen.

In Abschnitt 4.7 wurden mehrere Einflussgrößen wie spontane Remission und Therapieeinflüsse beschrieben. Inwieweit diese Einflüsse die Ergebnisse quantitativ beeinflussen, ist nicht festzustellen. Grundsätzlich ist eine Anwendung trotz bestehender Einflussfaktoren möglich, sofern diese klar im Vorfeld identifizierbar sind und deren Einfluss klar erfassbar ist. Diese Voraussetzungen sind zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht gegeben und müssen in weiteren Untersuchungen konkretisiert werden. Möglicherweise bietet die hier angewendete Methode einen Ansatz, diese Einflussfaktoren zu erfassen.

Das verwendete Messprotokoll setzt eine Liegezeit von einer Stunde im Kernspintomografen voraus. Nicht jeder Patient kann eine solche Untersuchungszeit tolerieren. Bezüglich der Untersuchungszeit wäre durch die ausschließliche Verwendung des Satzbildungs-Paradigmas eine Zeitersparnis grundsätzlich möglich.

Da die ersten Symptome bei idiopathischem Stottern typischerweise im Vorschulalter auftreten, würde das Verfahren am ehesten bei Kindern zur Anwendung kommen. Unter Umständen wäre eine MRT-Untersuchung nur mithilfe einer Narkose und den damit verbundenen Risiken und unerwünschten Nebenwirkungen sowie einer stationären Aufnahme und nachfolgender Überwachung möglich. Darüber hinaus ist die verwendete Aufgabenstellung bei einem Patienten in Narkose nicht durchführbar und nur die Durchführung der diffusionsgewichteten Messungen wäre möglich.

Ein weiteres Problem, das vor einem Einsatz in der klinischen Diagnostik gelöst werden muss, ist die aufwendige und nur teilweise automatisierte Auswertung der Daten. Einer der wichtigsten Schritte bei der Standardisierung der Daten, dem Anpassen des anatomischen Datensatzes an das standardisierte Koordinatensystem, ist bis zum jetzigen Zeitpunkt nur teilweise automatisiert. Die endgültigen Korrekturen und die Feinabstimmung müssen bei jedem Probanden zeitaufwendig per Hand durchgeführt und durch den Untersucher kontrolliert werden.

Zusammenfassend ist der klinische Einsatz aufgrund der noch zu hohen Spannbreite der möglichen Resultate und der dadurch resultierenden geringen Trennschärfe nicht

geeignet. Auch die quantitativ nicht fassbare Beeinflussung durch äußere Faktoren wie Remission und Therapie sowie der erhebliche technische Aufwand machen einen Einsatz in der Diagnostik noch nicht möglich.

Für die Bearbeitung wissenschaftlicher Fragestellungen ist eine Kombination der Verfahren hingegen eine sinnvolle Ergänzung zu den bisherigen fMRT basierten Messprotokollen. Insbesondere die frühere Veränderung im Bereich der FA-Werte macht eine atypische Lateralisierungen besser objektivierbar als rein funktionelle Betrachtungen.

Auch wenn die morphologische Mikrostruktur in Bereichen der Sprachareale mit der genannten Methodik untersucht werden kann, so ist es zunächst nicht möglich, uneingeschränkte Aussagen über die Konnektivität der Sprachareale und ihrer Subnetzwerke zu treffen. Hierfür müssten andere methodische Ansätze, wie die VBM oder das *Fibertracking,* ergänzend durchgeführt werden.

4.9 AUSSICHT

Eine Untersuchung der Fragestellung an einer größeren Anzahl von Probanden ist wünschenswert. Insbesondere die Abnahme der Asymmetrie in der Subgruppe P_{schwer} ist mithilfe von größeren Stichproben besser einzuordnen. Auch wäre bei einem größeren Kollektiv von stotternden Probanden eine weitere Abstufung bei der Schwere des Stotterns möglich und es könnte die Korrelation der Veränderungen mit der Ausprägung der Symptomatik untersucht werden. Vor dem Hintergrund, dass sich die Prävalenz des Stotterns mit dem Alter der Patienten verändert, ist eine longitudinal angelegte Untersuchung erstrebenswert.

Therapieeffekte und Veränderungen durch den Einfluss der spontanen Remission sind zum jetzigen Zeitpunkt nicht ausreichend untersucht. Diesbezüglich sind weitere Untersuchungen mittels fMRT und DTI anzustreben. Insbesondere Vergleiche zwischen der Befundlage vor und nach erfolgreichen sowie erfolglosen Therapien sollten forciert werden.

Zudem sind weitere Studien bei der Frage nach dem Zusammenhang der Beziehung zwischen funktioneller und struktureller Sprachlateralisierung notwendig. Sofern es in Zukunft möglich ist, ausschließlich mithilfe der DTI Aussagen über die Sprachlateralisierung zu machen, wären Untersuchungen mit der fMRT nicht mehr notwendig. Dieses würde zu einer Verkürzung und Vereinfachung entsprechender Testparadigmen führen.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Die Ursache für das idiopathische Stottern ist bis zum jetzigen Zeitpunkt unbekannt. Typischerweise beginnt die Redeflussstörung im Vorschulalter. Es wird davon ausgegangen, dass 1% der Bevölkerung an Stottern leidet. Bei der Frage nach pathophysiologischen Hintergründen von Sprech- und Sprachstörungen ist der Zusammenhang zwischen einer pathologischen, funktionellen Lateralisierung und einer morphologischen Asymmetrie im Bereich von neuronalen Netzwerken der Sprachbildung bereits seit längerem Gegenstand der Forschung.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde die Lateralisierung von Sprache bei 17 stotternden Probanden und 20, im Alter entsprechenden, flüssig sprechenden Probanden untersucht. Hierbei wurde die Sprachlateralisierung mithilfe der fMRT sowohl mit einem Satz- als auch mit einem Wortgenerierungsparadigma ermittelt. Ausgehend von den in der fMRT ermittelten Sprachzentren wurde die angrenzende weiße Substanz unter Verwendung der DTI auf eine Asymmetrie hin untersucht.

Im Vergleich zu der Gruppe der Normalprobanden zeigten die schwer stotternden Probanden eine Verschiebung der Indexwerte, deren endgültige Ursache offen bleibt. Gesteigerte funktionelle Aktivierung in Bereichen der rechtshemisphärischen Analoga der Sprachzentren scheint ein möglicher Erklärungsansatz. Vorausgegangene funktionelle Untersuchungen u. a. mittels PET und fMRT bei stotternden Probanden belegten eine Überaktivierung von Teilen des motorischen Kortex sowie eine atypische Lateralisierung bei der Produktion von Sprache mit rechtsseitiger Lateralisierung oder eine bilaterale Aktivität. Darüber hinaus zeigte sich eine morphologische Veränderung, im Sinne einer Abnahme einer linkshemisphärischen Asymmetrie bei den schwer stotternden Probanden, besonders in der an das Wernicke-Areal angrenzenden weißen Substanz. Mithilfe der VBM konnten in mehreren früheren Studien morphologische Unterschiede bei Stotternden gezeigt werden. Gegenüber dem rein morphologischen Untersuchungsansatz vorangegangener Untersuchungen berücksichtigte die Kombination der funktionellen und der diffusionsgewichteten Analyse stärker die intraindividuelle Variabilität der Sprachzentren.

6 ANHANG

6.1 TABELLEN

6.1.1 LATERALISIERUNGSINDIZES GRUPPE N

TAB. 6.1 LATERALISIERUNGSINDIZES GRUPPE N

hum	LI Satz Broca-Areal	LI Satz Wernicke-Areal	LI Wort Broca-Areal	LI Wort Wernicke-Areal
1623	1,0000	-0,0662	0,4479	-0,5373
1695	0,3360	0,0002	0,8816	-0,1033
1696	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000
2150	1,0000	0,8630	1,0000	0,6550
2153	1,0000	0,6045	1,0000	1,0000
2167	1,0000	1,0000	0,7043	0,2542
2225	0,2396	-0,5157	0,1465	-0,1324
2305	0,5686	0,3147	0,4691	0,5229
2417	0,6922	0,1171	0,2908	0,4244
2418	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000
2419	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000
2421	1,0000	1,0000	0,3741	1,0000
2424	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000
2425	1,0000	-0,2020	1,0000	1,0000
2436	-0,7953	0,5149	-0,1372	-1,0000
2437	k.A.	1,0000	k.A.	0,1942
2673	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000
2677	0,7756	0,7550	0,4444	-0,1356
2885	0,6425	1,0000	0,7024	1,0000
3097	1,0000	0,6174	1,0000	0,7978

TAB. 6.2 VERTEILUNG DER LATERALISIERUNGSINDIZES GRUPPE N

Variablen	Gült. N	Median	Min.	Max.
LI Satz Broca	19	1	-0,795	1,000
LI Satz Wernicke	20	0,931	-0,516	1,000
LI Wort Broca	19	0,882	-0,137	1,000
LI Wort Wernicke	20	0,726	-1,000	1,000

TAB. 6.3 LATERALISIERUNG DER PROBANDEN GRUPPE N, FUNKTIONELL ERMITTELTE LATERALISIERUNGSINDIZES

	Satz Broca-Areal (Anteil in %)	Satz Wernicke-Areal (Anteil in %)	Wort Broca-Areal (Anteil in %)	Wort Wernicke-Areal (Anteil in %)
links	18 (90%)	16 (80%)	18 (90%)	15 (75%)
rechts	1 (5%)	2 (10%)	1 (5%)	5 (25%)
bilateral	0	2 (10%)	0	0
k.A.	1 (5%)	0	1 (5%)	0

6.1.2 LATERALISIERUNGSINDIZES GRUPPE P

TAB. 6.4 LATERALISIERUNGSINDIZES GRUPPE P

hum	LI Satz Broca-Areal	LI Satz Wernicke-Areal	LI Wort Broca-Areal	LI Wort Wernicke-Areal
2416	0,7549	0,3424	1,0000	0,3005
2422	-0,1196	-0,0511	0,8414	-0,8615
2463	0,8349	0,7673	0,9118	1,0000
2669	1,0000	0,8126	1,0000	0,3439
2670	1,0000	0,9005	0,7827	0,3859
2675	0,8383	0,8934	1,0000	0,0443
2676	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000
2678	-0,3096	-1,0000	-1,0000	-1,0000
2686	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000
2853	1,0000	0,4649	0,8225	0,5495
2895	0,5142	-1,0000	-0,3641	-1,0000
2917	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000
2942	1,0000	0,6881	0,5360	0,4311
2952	0,8990	0,0950	0,1708	-0,6852
2959	0,3351	0,3024	-0,3268	k.A.
2960	0,9331	1,0000	0,8965	0,8419
2961	0,6170	0,2577	0,4690	0,2821

TAB. 6.5 VERTEILUNG DER LATERALISIERUNGSINDIZES GRUPPE P

Variablen	Gült. N	Median	Min.	Max.
LI Satz Broca	17	0,899	-0,310	1,000
LI Satz Wernicke	17	0,688	-1,000	1,000
LI Wort Broca	17	0,841	-1,000	1,000
LI Wort Wernicke	16	0,365	-1,000	1,000

TAB. 6.6 LATERALISIERUNG DER PROBANDEN IN GRUPPE P, FUNKTIONELL ERMITTELTE LATERALISIERUNGSINDIZES

	Satz Broca-Areal (Anteil in %)	Satz Wernicke-Areal (Anteil in %)	Wort Broca-Areal (Anteil in %)	Wort Wernicke-Areal (Anteil in %)
links	15 (88%)	14 (82%)	14 (82%)	11 (65%)
rechts	2 (12%)	2 (12%)	3 (18%)	4 (24%)
bilateral	0	1 (6%)	0	1 (6%)
k.A.	0	0	0	1 (6%)

6.1.3 LATERALISIERUNGSINDIZES GRUPPE P_{SCHWER}

TAB. 6.7 LATERALISIERUNGSINDIZES GRUPPE P_{SCHWER}

hum	LI Satz Broca-Areal	LI Satz Wernicke-Areal	LI Wort Broca-Areal	LI Wort Wernicke-Areal
2422	-0,1196	-0,0511	0,8414	-0,8615
2463	0,8349	0,7673	0,9118	1,0000
2686	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000
2895	0,5142	-1,0000	-0,3641	-1,0000
2952	0,8990	0,0950	0,1708	-0,6852
2959	0,3351	0,3024	-0,3268	k.A.
2961	0,6170	0,2577	0,4690	0,2821

TAB. 6.8 VERTEILUNG DER LATERALISIERUNGSINDIZES GRUPPE P_{SCHWER}

Variablen	Gült. N	Median	Min.	Max.
LI Satz Broca	7	0,617	-0,120	1,000
LI Satz Wernicke	7	0,258	-1,000	1,000
LI Wort Broca	7	0,469	-0,364	1,000
LI Wort Wernicke	6	-0,202	-1,000	1,000

TAB. 6.9 LATERALISIERUNG DER PROBANDEN IN GRUPPE P_{SCHWER}, FUNKTIONELL ERMITTELTE LATERALISIERUNGSINDIZES

	Satz Broca-Areal (Anteil in %)	Satz Wernicke-Areal (Anteil in %)	Wort Broca-Areal (Anteil in %)	Wort Wernicke-Areal (Anteil in %)
links	6 (86%)	4 (57%)	5 (71%)	3 (43%)
rechts	1 (14%)	1 (14%)	2 (29%)	3 (43%)
bilateral	0	2 (29%)	0	0
k.A.	0	0	0	1 (14%)

6.1.4 ASYMMETRIEINDIZES GRUPPE N

TAB. 6.10 ASYMMETRIEINDIZES GRUPPE N

hum	AI Satz Broca-Areal	AI Satz Wernicke-Areal	AI Wort Broca-Areal	AI Wort Wernicke-Areal
1623	1,0000	-0,0008	-0,2898	-0,3665
1695	0,0714	0,0703	0,2541	0,0236
1696	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000
2150	1,0000	0,4654	1,0000	0,2691
2153	1,0000	0,3065	1,0000	1,0000
2167	1,0000	1,0000	0,4832	0,1925
2225	0,4802	0,0030	-0,0627	-0,3461
2305	0,3052	-0,1815	-0,2151	-0,1793
2417	0,0156	-0,1649	0,2530	0,0294
2418	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000
2419	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000
2421	1,0000	1,0000	0,0919	1,0000
2424	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000
2425	1,0000	-0,0362	1,0000	1,0000
2436	-1,0000	0,0689	0,0882	-1,0000
2437	-0,2057	1,0000	1,0000	0,0109
2673	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000
2677	0,2860	0,0845	0,2733	-0,0214
2885	0,2908	1,0000	0,1185	1,0000
3097	1,0000	0,4408	1,0000	1,0000

TAB. 6.11 VERTEILUNG DER ASYMMETRIEINDIZES GRUPPE N

Variablen	Gült. N	Median	Min.	Max.
AI Satz Broca	20	1,000	-1,000	1,000
AI Satz Wernicke	20	0,453	-0,182	1,000
AI Wort Broca	20	0,742	-0,290	1,000
AI Wort Wernicke	20	0,635	-1,000	1,000

TAB. 6.12 ASYMMETRIE DER PROBANDEN GRUPPE N, DIFFUSIONSGEWICHTET ERMITTELTE ASYMMETRIEINDIZES

	Satz Broca-Areal (Anteil in %)	Satz Wernicke-Areal (Anteil in %)	Wort Broca-Areal (Anteil in %)	Wort Wernicke-Areal (Anteil in %)
links	16 (80%)	12 (60%)	15 (75%)	12 (60%)
rechts	2 (10%)	2 (10%)	2 (10%)	4 (20%)
bilateral	2 (10%)	6 (30%)	3 (15%)	4 (20%)

6.1.5 ASYMMETRIEINDIZES GRUPPE P

TAB. 6.13 ASYMMETRIEINDIZES GRUPPE P

hum	AI Satz Broca-Areal	AI Satz Wernicke-Areal	AI Wort Broca-Areal	AI Wort Wernicke-Areal
2416	0,3524	0,3270	1,0000	-0,0323
2422	0,1881	-0,4051	0,3717	-0,5378
2463	0,5422	0,0031	0,6305	1,0000
2669	1,0000	0,2384	1,0000	0,1603
2670	1,0000	0,2671	0,5599	-0,0678
2675	0,4939	1,0000	1,0000	1,0000
2676	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000
2678	-0,1378	-1,0000	-1,0000	-1,0000
2686	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000
2853	1,0000	-0,0941	0,4495	-0,0483
2895	0,1202	-1,0000	-0,0260	-1,0000
2917	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000
2942	1,0000	-0,1817	0,0092	-0,3170
2952	0,2089	-0,0797	0,4216	-0,2589
2959	0,1287	0,3664	-0,1739	k.A.
2960	0,5391	1,0000	0,6000	0,3225
2961	0,0702	-0,0315	0,0276	0,3822

TAB. 6.14 VERTEILUNG DER ASYMMETRIEINDIZES GRUPPE P

Variablen	Gült. N	Median	Min.	Max.
AI Satz Broca	17	0,539	-0,138	1,000
AI Satz Wernicke	17	0,238	-1,000	1,000
AI Wort Broca	17	0,560	-1,000	1,000
AI Wort Wernicke	16	0,064	-1,000	1,000

TAB. 6.15 ASYMMETRIE DER PROBANDEN IN ABSOLUTE ZAHLEN, DIFFUSIONGEWICHTET ERMITTELTE ASYMMETRIEINDIZES IN GRUPPE P

	Satz Broca-Areal (Anteil in %)	Satz Wernicke-Areal (Anteil in %)	Wort Broca-Areal (Anteil in %)	Wort Wernicke-Areal (Anteil in %)
links	15 (88%)	9 (53%)	13 (76%)	8 (47%)
rechts	1 (6%)	4 (24%)	2 (12%)	5 (29%)
bilateral	1 (6%)	4 (24%)	2 (12%)	3 (18%)
k.A.	0	0	0	1 (6%)

6.1.6 ASYMMETRIEINDIZES GRUPPE P_{SCHWER}

TAB. 6.16 ASYMMETRIEINDIZES GRUPPE P_{SCHWER}

hum	AI Satz Broca-Areal	AI Satz Wernicke-Areal	AI Wort Broca-Areal	AI Wort Wernicke-Areal
2422	0,1881	-0,4051	0,3717	-0,5378
2463	0,5422	0,0031	0,6305	1,0000
2686	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000
2895	0,1202	-1,0000	-0,0260	-1,0000
2952	0,2089	-0,0797	0,4216	-0,2589
2959	0,1287	0,3664	-0,1739	k.A.
2961	0,0702	-0,0315	0,0276	0,3822

TAB. 6.17 VERTEILUNG DER ASYMMETRIEINDIZES GRUPPE P_{SCHWER}

Variablen	Gült. N	Median	Min.	Max.
AI Satz Broca	7	0,188	0,070	1,000
AI Satz Wernicke	7	-0,032	-1,000	1,000
AI Wort Broca	7	0,372	-0,174	1,000
AI Wort Wernicke	6	0,062	-1,000	1,000

TAB. 6.18 ASYMMETRIE DER PROBANDEN IN ABSOLUTEN ZAHLEN, DIFFUSIONGEWICHTET ERMITTELTE ASYMMETRIEINDIZES IN GRUPPE P_{SCHWER}

	Satz Broka-Areal (Anteil in %)	Satz Wernicke-Areal (Anteil in %)	Wort Broka-Areal (Anteil in %)	Wort Wernicke-Areal (Anteil in %)
links	6 (86%)	2 (29%)	4 (57%)	4 (57%)
rechts	0	2 (29%)	1 (14%)	2 (29%)
bilateral	1 (14%)	3 (43%)	2 (29%)	0
k.A.	0	0	0	1 (14%)

6.1.7 CENTER OF GRAVITY BEI REGION VON INTERESSE IM BEREICH DES BROCA-AREALS

TAB. 6.19 CENTER OF GRAVITY BEI REGION VON INTERESSE IM BEREICH DES BROCA-AREALS, GRUPPE N

hum	Satz links Broca-Areal	Wort links Broca-Areal	Satz rechts Broca-Areal	Wort rechts Broca-Areal
1623	-50;23;11	-50;18;10	k.A.	49;21;20
1695	-52;18;22	-49;24;23	45;6;27	49;19;4
1696	-48;25;12	-48;24;13	k.A.	k.A.
2150	-43;21;8	-42;20;11	k.A.	k.A.
2153	-50;22;11	-48;18;13	k.A.	k.A.
2167	-45;14;2	-47;23;3	k.A.	51;21;2
2225	-34;24;13	-34;16;15	53;19;12	45;16;10
2305	-48;20;16	-39;18;7	45;39;15	41;18;5
2417	-52;26;14	-39;25;11	54;16;27	36;21;9
2418	-49;23;5	-48;17;16	k.A.	k.A.
2419	-54;16;6	-51;15;4	k.A.	k.A.
2421	-47;23;18	-48;18;25	k.A.	33;18;15
2424	-47;12;16	-46; 12; 17	k.A.	k.A.
2425	-42;21;13	-48;13;15	k.A.	k.A.
2436	-49;22;3	-36;23;15	45;29;19	40;25;14
2437	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
2673	-45;21;6	-44;23;6	k.A.	k.A.
2677	-42;19;10	-39;18;11	37;17; 8	43;15;6
2885	-40;21;7	-40;18;15	41;18;7	38;17;13
3097	-34;27;10	-32;29;10	k.A.	k.A.

TAB. 6.20 CENTER OF GRAVITY BEI REGION VON INTERESSE IM BEREICH DES BROCA-AREALS, GRUPPE P

hum	Satz links Broca-Areal	Wort links Broca-Areal	Satz rechts Broca-Areal	Wort rechts Broca-Areal
2416	-46; 13; 22	-46; 21; 11	48; 41; 8	k.A.
2422	-41; 11; 14	-45; 10; 12	53; 15; 22	41; 16; 9
2463	-39; 15; 13	-40; 15; 11	38; 11; 8	44; 9; 70
2669	-48; 27; 11	-47; 28; 11	k.A.	k.A.
2670	-48; 17; 4	-42; 16; 13	k.A.	40; 13; 1
2675	-46;25;5	-48;23;6	43;25;1	k.A.
2676	-50; 22; 6	-46; 24; 6	k.A.	k.A.
2678	-44; 23; 8	k.A.	59; 12; 8	63; 5; 9
2686	-62;18;19	-61;14;16	k.A.	k.A.
2853	-48; 17; 6	-40; 16; 18	k.A.	43; 13; 15
2895	-51;-2;30	-39;11;20	64;-1;23	51;22;12
2917	-39; 29; 6	-39; 25; 15	k.A.	k.A.
2942	-51; 18; 15	-39; 20; 11	k.A.	35; 20; 12
2952	-50; 22; 15	-49; 21; 17	38; 27; 15	38; 23; 18
2959	-47; 18; 4	-49; 9; 21	41; 18; -1	46; 15; 22
2960	-39; 25; 2	-41; 16; 24	42; 11; 8	43; 11; 8
2961	-46; 20; 9	-56; 12; 16	42; 19; 9	50; 15; 12

TAB. 6.21 CENTER OF GRAVITY BEI REGION VON INTERESSE IM BEREICH DES BROCA-AREALS, GRUPPE P_{SCHWER}

hum	Satz links Broca-Areal	Wort links Broca-Areal	Satz rechts Broca-Areal	Wort rechts Broca-Areal
2422	-41; 11; 14	-45; 10; 12	53; 15; 22	41; 16; 9
2463	-39; 15; 13	-40; 15; 11	38; 11; 8	44; 9; 70
2686	-62;18;19	-61;14;16	k.A.	k.A.
2895	-51;-2;30	-39;11;20	64;-1;23	51;22;12
2952	-50; 22; 15	-49; 21; 17	38; 27; 15	38; 23; 18
2959	-47; 18; 4	-49; 9; 21	41; 18; -1	46; 15; 22
2961	-46; 20; 9	-56; 12; 16	42; 19; 9	50; 15; 12

6.1.8 CENTER OF GRAVITY BEI REGION VON INTERESSE IM BEREICH DES WERNICKE -AREALS

TAB. 6.22 CENTER OF GRAVITY BEI REGION VON INTERESSE IM BEREICH WERNICKE-AREAL, GRUPPE N

hum	Satz links Wernicke-Areal	Wort links Wernicke-Areal	Satz rechts Wernicke-Areal	Wort rechts Wernicke-Areal
1623	-56;-38;12	-59;-41;13	46;-31;9	47;9;-35
1695	-53;-33;5	-53;-35;7	50;-33;4	51;-31;4
1696	-53;-37;11	-54;-37;11	k.A.	k.A.
2150	-57;-39;15	-59;-38;12	63;-32;21	56;-35;6
2153	-56;-29;1	-57;-27;0	49;-27;-3	k.A.
2167	-48;-29;19	-56;-34;19	k.A.	63;-34;16
2225	-53;-34;13	-52;-30;13	47;-33;5	51;-27;4
2305	-57;-43;4	-58;-41;4	49;-31;7	49;-32;10
2417	-54;-33;3	-55;-30;1	53;-30;5	51;-30;4
2418	-57;-35;8	-53;-32;5	k.A.	k.A.
2419	-57;-41;3	-60;-34;3	k.A.	k.A.
2421	-55;-25;-3	-53;-43;-2	k.A.	k.A.
2424	-51;-30;0	-61; 49;14	k.A.	k.A.
2425	-47;-26;2	-55;-10;-8	45;-26;0	k.A.
2436	-55;-37;7	k.A.	46;-27;-1	49;-23;-5
2437	-62;-24;11	-64;-26;12	k.A.	46;-25;10
2673	-48;-44;5	-48;-43;5	k.A.	k.A.
2677	-49;-39;0	-54;-33;13	48;-27;2	48;-25;0
2885	-63;-24;1	-64;-23;9	k.A.	k.A.
3097	-62;-32;6	-65;-27;6	51;-31;3	49;-31;3

TAB. 6.23 CENTER OF GRAVITY BEI REGION VON INTERESSE IM BEREICH WERNICKE-AREAL, GRUPPE P

hum	Satz, links Wernicke-Areal	Wort, links Wernicke-Areal	Satz, rechts Wernicke-Areal	Wort, rechts Wernicke-Areal
2416	-56; -52; 11	-59; -46; 11	52; -37; 1	49; -35; 2
2422	-58; 32; 18	-58; -32; 18	62; -26; 6	61; -24; 4
2463	-57; -37; 9	-58; -31; 17	49; -29; 1	k.A.
2669	-59; -42; 6	-53; -40; 24	58; -41; 14	65; -41; 19
2670	-57; -39; 10	-59; -35; 9	47; -30; 3	51; -30; 3
2675	-59;-27;8	-59;-27;9	54;-31;5	58;-35;9
2676	-53; -44; 17	-52; -42; 14	k.A.	k.A.
2678	k.A.	k.A.	60; -40; 21	63; -40; 19
2686	-63;-39;1	-63;-41;0	k.A.	k.A.
2853	-60; -49; 13	-53; -44; 24	51; -37; 12	54; -38; 15
2895	k.A.	k.A.	45;-32;-1	45;-33;0
2917	-59; -33; 1	-61; -26; 2	k.A.	k.A.
2942	-59; -49; 6	-56; -40; 25	46; -31; 5	46; -30; 6
2952	-56; -38; 1	-63; -42; 8	55; -31; 9	57; -31; 8
2959	-61; -40; 19	k.A.	63; -28; -7	k.A.
2960	-60; -45; 14	-63; -44; 13	k.A.	67; -46; 20
2961	-45; -41; 6	-54; -38; 24	63; -41; 25	61; -41; 24

TAB. 6.24 CENTER OF GRAVITY BEI REGION VON INTERESSE IM BEREICH WERNICKE-AREAL, GRUPPE P_{SCHWER}

hum	Satz, links Wernicke-Areal	Wort, links Wernicke-Areal	Satz, rechts Wernicke-Areal	Wort, rechts Wernicke-Areal
2422	-58; 32; 18	-58; -32; 18	62; -26; 6	61; -24; 4
2463	-57; -37; 9	-58; -31; 17	49; -29; 1	k.A.
2686	-63;-39;1	-63;-41;0	k.A.	k.A.
2895	k.A.	k.A.	45;-32;-1	45;-33;0
2952	-56; -38; 1	-63; -42; 8	55; -31; 9	57; -31; 8
2959	-61; -40; 19	k.A.	63; -28; -7	k.A.
2961	-45; -41; 6	-54; -38; 24	63; -41; 25	61; -41; 24

6.1.9 ÜBERSICHT DER ANAMNESE

TAB. 6.26 ÜBERSICHT DER ANAMNESE DER GRUPPE P

hum	Alter	EHI-Score	SSI-Score	Beginn des Stotterns (Lebensjahr)	letzte Therapie (Jahreszahl)
2416	37	100	17	3.-6.	2001
2422	52	100	28	4.	1984
2463	25	100	39	3.	2001
2669	44	60	13	2.-3.	1996
2670	26	90	21	7.	2004
2675	39	50	17	5.	2001
2676	35	100	18	12.-13.	keine Therapie
2678	51	90	17	5.	1978
2686	48	100	40	4.-5.	2002
2853	21	100	9	2.-3.	2002
2895	30	100	29	4.	2006
2917	32	50	10	3.	2003
2942	30	100	14	5.	1998
2952	56	100	42	5.	1980
2959	26	100	42	4.	2007
2960	26	100	15	11.	2005
2961	26	100	47	2.-3.	2006

6.1.10 KOOPERATION BEI DER PROBANDENREKRUTIERUNG UND DATENERHEBUNG GRUPPE N

TAB. 6.27 KOOPERATION BEI DER PROBANDENREKRUTIERUNG UND DATENERHEBUNG GRUPPE N

hum	Rekrutierung	MRT-Messung inkl. Aufklärung und Anamnese	Logopädische Anamnese und Untersuchung	Vorverarbeitung der Daten	Festlegung der ROIs	Erhebung FA-Werte, Auszählung der aktivierten Voxel	Berechnung LI	Berechnung AI	Statistische Testung	hum
1623	N.B.	N.B.	N.B./N.N.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	1623
1695	N.B.	N.B.	N.B./N.N.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	1695
1696	N.B.	N.B.	N.B./N.N.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	1696
2150	N.B.	N.B.	N.B./N.N.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	2150
2153	N.B.	N.B.	N.B./N.N.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	2153
2167	N.B.	N.B.	N.B./N.N.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	2167
2225	N.B.	N.B.	N.B./N.N.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	2225
2305	N.B.	N.B.	N.B./N.N.	D.Z.	D.Z.	D.Z.	N.B.	N.B.	N.B.	2305
2417	D.Z.	D.Z.	N.B./N.N.	D.Z.	D.Z.	D.Z.	N.B.	N.B.	N.B.	2417
2418	D.Z.	D.Z.	N.B./N.N.	D.Z.	D.Z.	D.Z.	N.B.	N.B.	N.B.	2418
2419	D.Z.	D.Z.	N.B./N.N.	D.Z.	D.Z.	D.Z.	N.B.	N.B.	N.B.	2419
2421	D.Z.	D.Z.	N.B./N.N.	D.Z.	D.Z.	D.Z.	N.B.	N.B.	N.B.	2421
2424	N.B.	N.B.	N.B./N.N.	D.Z.	D.Z.	D.Z.	N.B.	N.B.	N.B.	2424
2425	N.B.	N.B.	N.B./N.N.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	2425
2436	D.Z.	D.Z.	N.B./N.N.	N.B.	D.Z.	D.Z.	N.B.	N.B.	N.B.	2436
2437	N.B.	N.B.	N.B./N.N.	N.B.	D.Z.	D.Z.	N.B.	N.B.	N.B.	2437
2673	D.Z.	D.Z.	N.B./N.N.	N.B.	D.Z.	D.Z.	N.B.	N.B.	N.B.	2673
2677	D.Z.	D.Z.	N.B./N.N.	N.B.	D.Z.	D.Z.	N.B.	N.B.	N.B.	2677
2885	N.B.	N.B.	N.B./N.N.	N.B.	D.Z.	D.Z.	N.B.	N.B.	N.B.	2885
3097	N.B.	N.B.	N.B./N.N.	D.Z.	D.Z.	D.Z.	N.B.	N.B.	N.B.	3097

N.N. = Dr. N. Neef, Diplom Logopädin; D.Z. = Dorothee Zingel, Doktorandin; N.B. = Nils Bonnkirch, Doktorand

6.2 ABBILDUNGEN

6.2.1 VERTEILUNG DER LIS IN DER GRUPPE N

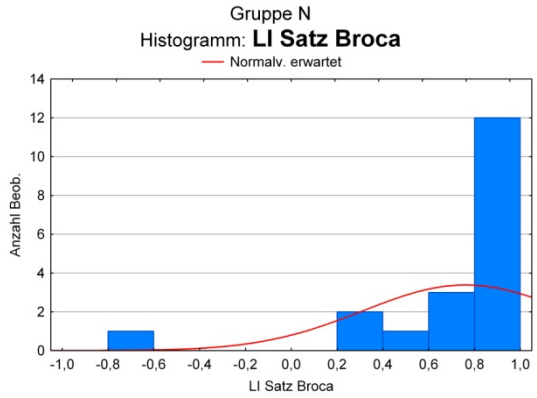


Abb. 6.1a LI Satzgenerierung Broca-Region

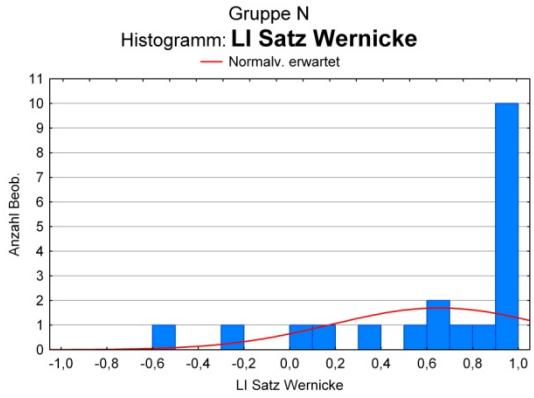


Abb 6.1b LI Satzgenerierung Wernicke-Region

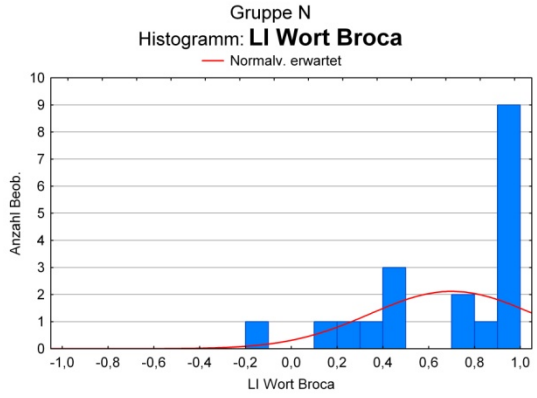


Abb. 6.1c LI Wortgenerierung Broca-Region

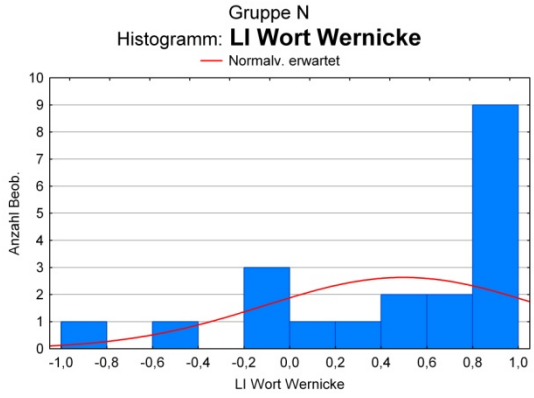


Abb. 6.1d LI Wortgenerierung Wernicke-Region

6.2.2 VERTEILUNG DER AIS IN DER GRUPPE N

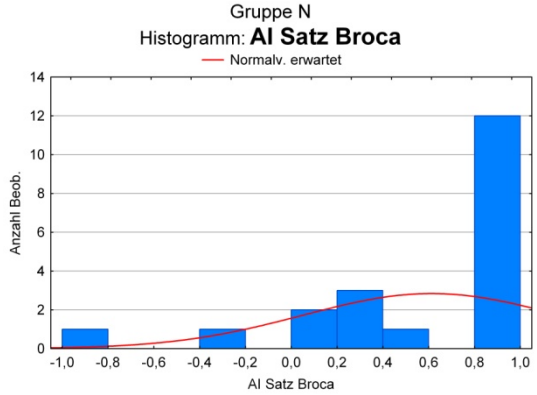


Abb. 6.2a AI Satzgenerierung Broca-Region

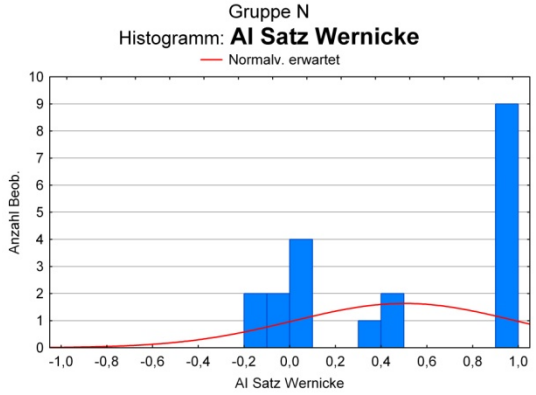


Abb. 6.2b AI Satzgenerierung Wernicke-Region

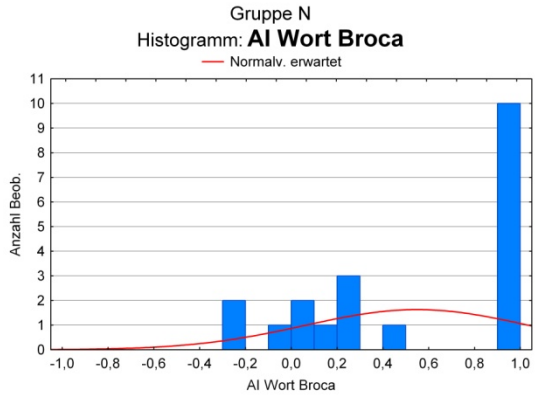


Abb. 6.2c AI Wortgenerierung Broca-Region

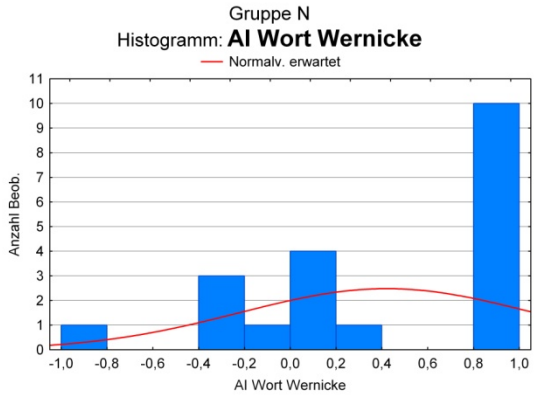


Abb. 6.2d AI Wortgenerierung Wernicke-Region

6.2.3 Verteilung der LIs in der Gruppe P

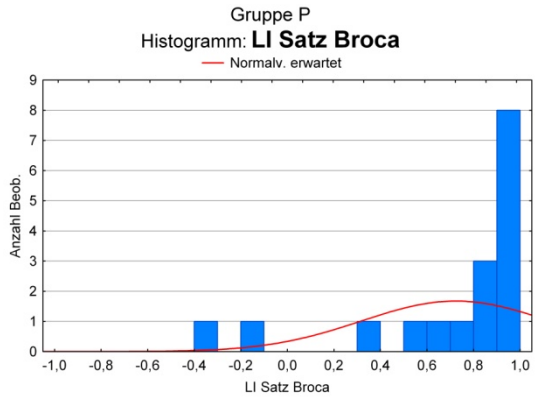


Abb. 6.3a LI Satzgenerierung Broca-Region

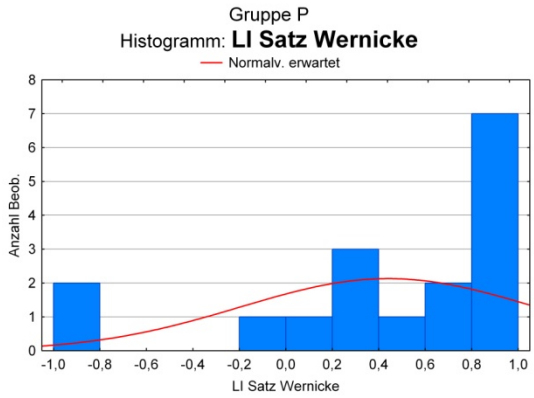


Abb. 6.3b LI Satzgenerierung Wernicke-Region

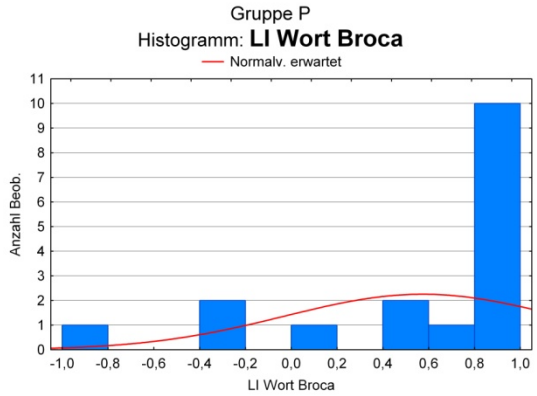


Abb. 6.3c LI Wortgenerierung Broca-Region

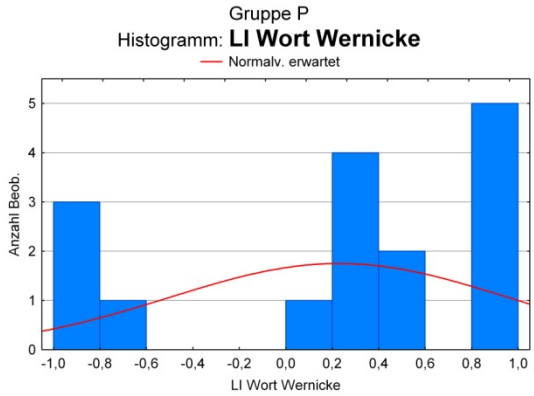


Abb. 6.3d LI Wortgenerierung Wernicke-Region

6.2.4 Verteilung der AIs in der Gruppe P

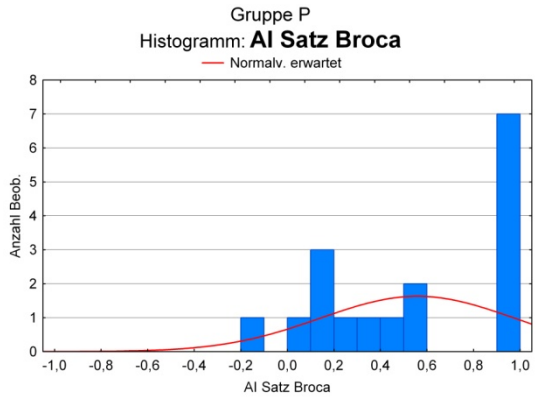


Abb 6.4a AI Satzgenerierung Broca-Region

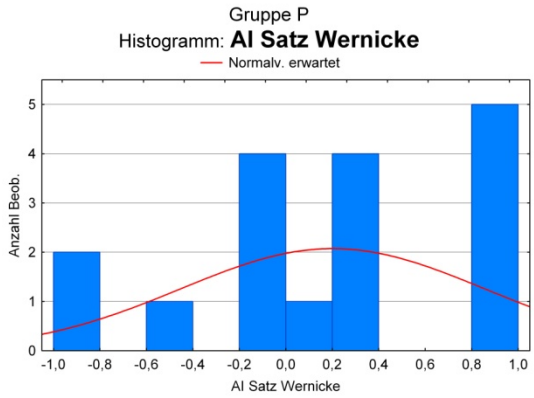


Abb 6.4b AI Satzgenerierung Wernicke-Region

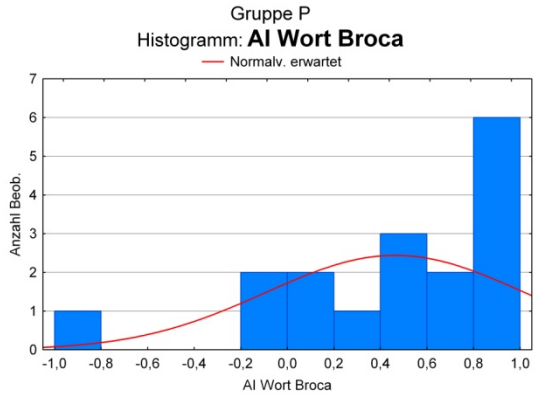


Abb 6.4c AI Wortgenerierung Broca-Region

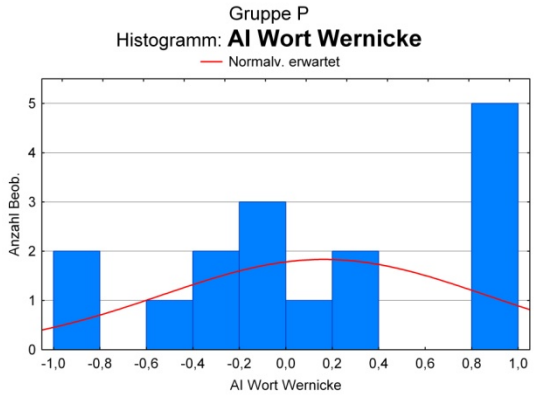


Abb 6.4d AI Wortgenerierung Wernicke-Region

6.3 ANAMNESEBOGEN

hum ☐☐☐☐ Total Overall Score ☐ ☞

Informationen über Ihre Familie

Familienstand ☐ alleinstehend ☐ feste Partnerschaft / verheiratet

Muttersprache ☐ deutsch ☐ andere

Haben Sie Kinder?

☐ nein ☐ ja	Alter	Geschlecht		Stottert Ihr Kind?	
	_____	☐ m	☐ w	☐ ja	☐ nein
	_____	☐ m	☐ w	☐ ja	☐ nein
	_____	☐ m	☐ w	☐ ja	☐ nein
	_____	☐ m	☐ w	☐ ja	☐ nein

Stottern andere Familienmitglieder oder haben sie früher einmal gestottert?

☐Geschwister	Anzahl _____
☐ Mutter	☐Vater
☐ Großmutter	☐ Großmutter
☐ Großvater	☐ Großvater
☐ Tante	☐ Tante
☐ Onkel	☐ Onkel
☐ Cousin/Cousin	☐ Cousin/Cousine

Informationen über Ihr Stottern

In welchem Alter hat das Stottern bei Ihnen begonnen? Mit ca. _____ Jahren

Ist zu Beginn des Stotterns etwas besonderes vorgefallen?

☐ nein ☐ ja, nämlich: _____

Haben Sie Stottertherapien gemacht? ☐ nein ☐ ja Anzahl der Therapien:

Wann hat die letzte Therapie stattgefunden? _____(Bitte Jahr angeben.)

Nehmen Sie Medikamente ein, die gezielt gegen das Stottern eingesetzt werden?

☐ nein

☐ ja, welche Art / Bezeichnung? _____

☐ ja, früher; Art / Bezeichnung? _____

Wie schätzen Sie zum jetzigen Zeitpunkt Ihre Fähigkeit ein, flüssig zu sprechen?

sehr schlecht (sehr unflüssig)	schlecht	mittelmäßig	gut	sehr gut (sehr flüssig)
□	□	□	□	□

Sonstige Erkrankungen

Haben Sie andere Sprachtherapien als die des Stotterns erhalten? □ja □ nein

Haben sie eine bekannte:			
	Hörstörung	□ ja	□ nein
	neurologische Störung	□ ja	□ nein
	Entwicklungsstörung	□ ja	□ nein
	emotionale Störung	□ ja	□ nein

freiwillige Angaben

Schulabschluss □ kein Abschluss □ Hauptschule □ Mittlere Reife
□ Abitur □ Studium □ Berufsausbildung

Erwerbstätigkeit ja ,als _____
□ arbeitslos seit _____
□ in Ausbildung zum / zur _____
□ Hausfrau/ -mann, seit _____
□ anderes: _____

6.4 INVENTAR ZUR STOTTERAUSPRÄGUNG NACH GLYNDON D. RILEY

FREQUENCY

-1- Job Task	
Percen-tage	Task skore
1	2
2-3	3
4	4
5-6	5
7-9	6
10-14	7
15-28	8
29 and up	9

-2- Reading Task	
Percen-tage	Task skore
1	2
2-3	2
4-5	5
6-9	6
10-16	7
17-26	8
27 an up	9

Total Frequency Score (1+2) ☐

DURATION

Estimated Length of Three Longest Blocks	Task Score
Fleeting	1
One half second	2
One full second	3
2 to 9 seconds	4
10 to 30 seconds(by se-cond hand)	5
30 to 60 seconds	6
More than 60 seconds	7

Total Duration Score ☐

Physical Concomitans Evulating Scale:

0=none	3=distracting
1=not noticeable unless looking for it	4=very distracting
2=barely noticeable to casual observer	5=server and painful looking

Distracting Sounds. Noisy breathing, wristling, sniffing blowing, clicking…….	0 1 2 3 4 5		
Facial grimaces. Jaw jerking, tongue protruding lip pressing, jaw muscles tense…….....	0 1 2 3 4 5	Total Physical	☐
Head movement. Back forward, turning away, poor eye contact, constant looking around…….	0 1 2 3 4 5	Con-comtan Score	
Extremities movement. Arm and hand movement, hands about face, torso movement, leg movements, foot tapping or swinging……	0 1 2 3 4 5		

hum ☐☐☐☐ Total Overall Score ☐ ☞

6.5 LESEPROBE

Der kleinste Schneesturm

Der kleinste Schneesturm, der je registriert wurde, hat vor einer Stunde hier in meinem Hinterhof stattgefunden. Er bestand aus etwa zwei Flocken. Ich wartete darauf, dass noch mehr Schneeflocken fielen, aber das wars schon gewesen. Der ganze Sturm bestand bloß aus zwei Flocken.

Die Art, wie sie vom Himmel fielen, erinnerte an die Art, auf die Dick und Doof immer auf den Hintern knallten, und wenn ichs mir recht überlege, hatten sie Ähnlichkeit mit den beiden. Es war, als wären Dick und Doof in Schneeflocken verwandelt worden und träten jetzt im kleinsten Schneesturm der Welt auf.

Es kam mir so vor, als ließen sich die beiden Flocken sehr lange Zeit damit, mit tortenverschmierten Gesichtern vom Himmel zu fallen – es war ein quälender Versuch, Würde zu bewahren, in einer Welt, die sie dieser Würde berauben wollte, in einer Welt, die größere Schneestürme gewöhnt war, Stürme, die Schneedecken von einem halben Meter und mehr hinterließen – und die sich leicht über einen Zweiflockensturm mokieren konnten.

Als sie eine ulkige Landung auf dem Schnee bauten, der von einem Dutzend Stürmen übriggeblieben war, die wir diesen Winter schon gehabt haben, entstand eine Pause, in der ich zum Himmel hinaufschaute und darauf wartete, dass noch mehr Schneeflocken herunterkämen, und dann begriff ich, dass die beiden Flocken, wie Dick und Doof schon ein ganzer Sturm für sich waren.

Ich ging nach draußen und suchte sie. Mir imponierte der Mut, mit dem sie in dieser Welt ganz sie selbst waren. Als ich mich nach ihnen umschaute, überlegte ich mir, wie ich sie in die Tiefkühltruhe schaffen könnte, in der sie sich wohl fühlen konnten und in der ihnen die Aufmerksamkeit, die Bewunderung und die Anerkennung zuteil wurde, die sie sich so großartig verdient hatten.

Haben Sie schon einmal versucht, in einer Landschaft, die seit Monaten mit Schnee bedeckt ist, zwei Schneeflocken zu finden?

Ich ging zu der Stelle, an der sie ungefähr gelandet sein mussten. Ich suchte zwei Schneeflocken in einer Welt, in der es Milliarden von ihnen gab. Und es konnte ja auch passieren, dass ich sie zertrat, was keine sehr angenehme Vorstellung war.

Es dauerte nicht lange, bis ich aufgab, weil ich begriff, wie hoffnungslos mein Vorhaben war. Der kleinste Schneesturm der Welt war für immer verloren. Man konnte ihn nicht mehr von seiner Umgebung unterscheiden.

Ich stelle mir gerne vor, dass der außergewöhnliche Mut dieses Zweiflockensturms irgendwie in einer Welt existiert, in der solche Dinge nicht immer gewürdigt werden. Ich ging wieder ins Haus zurück und ließ Dick und Doof draußen im Schnee, in dem sie untergegangen waren.

Nach Richard Brautigan, 1980.

6.6 HÄNDIGKEITSTEST

Edinburgh Handedness Inventory (Oldfield 1971)

Name: Geschlecht: m ❑ w ❑ Alter:

Instruktionen: Bitte kreuzen Sie an, mit welcher Hand Sie vorzugsweise die unten genannten Tätigkeiten ausführen. Wenn die Bevorzugung einer Hand so stark ist, dass Sie niemals die andere Hand benutzen würden, machen Sie bitte zwei Kreuze in dem entsprechenden Feld. Falls Sie sich nicht für eine Hand entscheiden können, kreuzen Sie bitte beide Möglichkeiten an. Einige der Tätigkeiten erfordern beide Hände. In diesem Fall ist der Teil der Tätigkeit bzw. des Objekts, dessen Händigkeit gefragt ist, in Klammer angegeben. Bitte versuchen Sie, alle Fragen zu beantworten. Falls Sie keine Erfahrung mit der genannten Tätigkeit haben, lassen Sie die entsprechende Zeile frei.

		rechts	links
1	Schreiben	❑❑	❑❑
2	Zeichnen	❑❑	❑❑
3	Werfen	❑❑	❑❑
4	Schere	❑❑	❑❑
5	Zahnbürste	❑❑	❑❑
6	Messer (alleine, ohne Gabel)	❑❑	❑❑
7	Löffel	❑❑	❑❑
8	Besen (obere Hand)	❑❑	❑❑
9	Streichholz anzünden (Streichholz)	❑❑	❑❑
10	Schachtel öffnen (Deckel)	❑❑	❑❑

7 LITERATURVERZEICHNIS

Ackermann H, Riecker A (2010): The contribution(s) of the insula to speech production: a review of the clinical and functional imaging literature. Brain Struct Funct 214, 419-33

Amunts K, Weiss PH, Mohlberg H, Pieperhoff P, Eickhoff S, Gurd JM, Marshall JC, Shah NJ, Fink GR, Zilles K (2004): Analysis of neural mechanisms underlying verbal fluency in cytoarchitectonically defined stereotaxic space--the roles of Brodmann areas 44 and 45. Neuroimage 22, 42-56

APA: Diagnostic And Statistical Manual Of Mental Disorders. 4. Auflage; American Psychiatric Association, Washington, DC 2000

Benjamini Y, Hochberg Y (1995): Controlling the false dicovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing. JRSS B 57, 289-300

Benson RR, FitzGerald DB, LeSueur LL, Kennedy DN, Kwong KK, Buchbinder BR, Davis TL, Weisskoff RM, Talavage TM, Logan WJ, et al. (1999): Language dominance determined by whole brain functional MRI in patients with brain lesions. Neurology 52, 798-809

Binder JR, Swanson SJ, Hammeke TA, Morris GL, Mueller WM, Fischer M, Benbadis S, Frost JA, Rao SM, Haughton VM (1996): Determination of language dominance using functional MRI: a comparison with the Wada test. Neurology 46, 978-84

Bloodstein O, Ratner NB: A handbook on Stuttering. 6. Auflage; Thomson-Delmar, Clifton Park, NY 2008

Braun AR, Varga M, Stager S, Schulz G, Selbie S, Maisog JM, Carson RE, Ludlow CL (1997): Altered patterns of cerebral activity during speech and language production in developmental stuttering. An H2(15)O positron emission tomography study. Brain 120 (Pt 5), 761-84

Brodmann K: Vergleichende Lokalisationslehre der Großhirnrinde in ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des Zellebaues. 1. Auflage; Johann Ambrosius Barth Verlag, Leipzig 1909

Brown S, Ingham RJ, Ingham JC, Laird AR, Fox PT (2005): Stuttered and fluent speech production: an ALE meta-analysis of functional neuroimaging studies. Hum Brain Mapp 25, 105-17

Carpentier A, Pugh KR, Westerveld M, Studholme C, Skrinjar O, Thompson JL, Spencer DD, Constable RT (2001): Functional MRI of language processing: dependence on input modality and temporal lobe epilepsy. Epilepsia 42, 1241-54

Chang SE, Erickson KI, Ambrose NG, Hasegawa-Johnson MA, Ludlow CL (2008): Brain anatomy differences in childhood stuttering. Neuroimage 39, 1333-44

Craig A, Hancock K, Tran Y, Craig M, Peters K (2002): Epidemiology of stuttering in the community across the entire life span. J Speech Lang Hear Res 45, 1097-105

De Nil LF, Kroll RM, Kapur S, Houle S (2000): A positron emission tomography study of silent and oral single word reading in stuttering and nonstuttering adults. J Speech Lang Hear Res 43, 1038-53

De Nil LF, Kroll RM, Lafaille SJ, Houle S (2003): A positron emission previous termtomography study of short- and long-term treatment effects on functional brain activation in adults who stutter Journal of fluency disorders 28, 357-79

Dronkers NF, Pinker S, Damasio A: Kapitel 59: Language and the Aphasias; in: Principles of neural science, 4. Auflage; hrsg. v. Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM; McGraw-Hill, Health Professions Division, New York 2000, 1169-1187

Einstein A (1905): Über die von der molekularkinetischen Theorie der Wärme geforderte Bewegung von in ruhenden Flüssigkeiten suspendierten Teilchen. Ann Phys 322, 549-560

Fox PT, Ingham RJ, Ingham JC, Zamarripa F, Xiong JH, Lancaster JL (2000): Brain correlates of stuttering and syllable production. A PET performance-correlation analysis. Brain 123 (Pt 10), 1985-2004

Friston KJ, Josephs O, Zarahn E, Holmes AP, Rouquette S, Poline J (2000): To smooth or not to smooth? Bias and efficiency in fMRI time-series analysis. Neuroimage 12, 196-208

Geschwind N (1970): The organization of language and the brain. Science 170, 940-4

Goebel R, Esposito F, Formisano E (2006): Analysis of functional image analysis contest (FIAC) data with brainvoyager QX: From single-subject to cortically aligned group general linear model analysis and self-organizing group independent component analysis. Hum Brain Mapp 27, 392-401

Graubner B, DIMDI: Systematisches Verzeichnis. 1. Auflage; Dt. Ärzte-Verl., Köln 2012

Hickok G, Poeppel D (2007): The cortical organization of speech processing. Nat Rev Neurosci 8, 393-402

Howie PM (1981): Concordance for stuttering in monozygotic and dizygotic twin pairs. J Speech Hear Res 24, 317-21

Jancke L, Hanggi J, Steinmetz H (2004): Morphological brain differences between adult stutterers and non-stutterers. BMC Neurol 4, 23

Jansen A, Menke R, Sommer J, Forster AF, Bruchmann S, Hempleman J, Weber B, Knecht S (2006): The assessment of hemispheric lateralization in functional MRI-robustness and reproducibility. Neuroimage 33, 204-17

Kang C, Riazuddin S, Mundorff J, Krasnewich D, Friedman P, Mullikin JC, Drayna D (2010): Mutations in the lysosomal enzyme-targeting pathway and persistent stuttering. N Engl J Med 362, 677-85

Kell CA, Neumann K, von Kriegstein K, Posenenske C, von Gudenberg AW, Euler H, Giraud AL (2009): How the brain repairs stuttering. Brain 132, 2747-60

Kim KH, Relkin NR, Lee KM, Hirsch J (1997): Distinct cortical areas associated with native and second languages. Nature 388, 171-4

Lancaster JL, Rainey LH, Summerlin JL, Freitas CS, Fox PT, Evans AC, Toga AW, Mazziotta JC (1997): Automated labeling of the human brain: a preliminary report on the development and evaluation of a forward-transform method. Hum Brain Mapp 5, 238-42

Lancaster JL, Woldorff MG, Parsons LM, Liotti M, Freitas CS, Rainey L, Kochunov PV, Nickerson D, Mikiten SA, Fox PT (2000): Automated Talairach atlas labels for functional brain mapping. Hum Brain Mapp 10, 120-31

Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, Grenier P, Cabanis E, Laval-Jeantet M (1986): MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. Radiology 161, 401-7

Logothetis NK, Pauls J, Augath M, Trinath T, Oeltermann A (2001): Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. Nature 412, 150-7

Lurito JT, Dzemidzic M (2001): Determination of cerebral hemisphere language dominance with functional magnetic resonance imaging. Neuroimaging Clin N Am 11, 355-63

Mukherjee P, Berman JI, Chung SW, Hess CP, Henry RG (2008): Diffusion tensor MR imaging and fiber tractography: theoretic underpinnings. AJNR Am J Neuroradiol 29, 632-41

Neumann K, Euler HA, von Gudenberg AW, Giraud AL, Lanfermann H, Gall V, Preibisch C (2003): The nature and treatment of stuttering as revealed by fMRI A within- and between-group comparison. Journal of fluency disorders 28, 381-409; quiz 409-410

Neumann K, Preibisch C, Euler HA, von Gudenberg AW, Lanfermann H, Gall V, Giraud AL (2005): Cortical plasticity associated with stuttering therapy. Journal of fluency disorders 30, 23-39

Nucifora PG, Verma R, Melhem ER, Gur RE, Gur RC (2005): Leftward asymmetry in relative fiber density of the arcuate fasciculus. Neuroreport 16, 791-4

Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW (1990): Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. Proc Natl Acad Sci U S A 87, 9868-72

Ogawa S, Menon RS, Tank DW, Kim SG, Merkle H, Ellermann JM, Ugurbil K (1993): Functional brain mapping by blood oxygenation level-dependent contrast magnetic resonance imaging. A comparison of signal characteristics with a biophysical model. Biophys J 64, 803-12

Oldfield RC (1971): The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. Neuropsychologia 9, 97-113

Orton ST, Travis LE (1929): Studies in stuttering: IV. Studies of action currents in stutterers. Archives of Neurology and Psychiatry 21, 61-68

Paulesu E, Frith CD, Frackowiak RS (1993): The neural correlates of the verbal component of working memory. Nature 362, 342-5

Pauling L (1935): The oxygen equilibrium of hemoglobin and its structural interpretation. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 21, 186-191

Preibisch C, Neumann K, Raab P, Euler HA, von Gudenberg AW, Lanfermann H, Giraud AL (2003): Evidence for compensation for stuttering by the right frontal operculum. Neuroimage 20, 1356-64

Price CJ, Wise RJ, Warburton EA, Moore CJ, Howard D, Patterson K, Frackowiak RS, Friston KJ (1996): Hearing and saying. The functional neuro-anatomy of auditory word processing. Brain 119 (Pt 3), 919-31

Riaz N, Steinberg S, Ahmad J, Pluzhnikov A, Riazuddin S, Cox NJ, Drayna D (2005): Genomewide significant linkage to stuttering on chromosome 12. Am J Hum Genet 76, 647-51

Rieseberg S, Merboldt KD, Kuntzel M, Frahm J (2005): Diffusion tensor imaging using partial Fourier STEAM MRI with projection onto convex subsets reconstruction. Magn Reson Med 54, 486-90

Riley GD (1972): A stuttering severity instrument for children and adults. J Speech Hear Disord 37, 314-22

Schneider F: Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie. 1. Auflage; Springer Medizin Verl., Berlin 2007

Sommer M, Koch MA, Paulus W, Weiller C, Buchel C (2002): Disconnection of speech-relevant brain areas in persistent developmental stuttering. Lancet 360, 380-3

Springer JA, Binder JR, Hammeke TA, Swanson SJ, Frost JA, Bellgowan PS, Brewer CC, Perry HM, Morris GL, Mueller WM (1999): Language dominance in neurologically normal and epilepsy subjects: a functional MRI study. Brain 122 (Pt 11), 2033-46

Stejskal EO, Tanner JE (1965): Spin diffusion measurements: spin echoes in the presence of a time-dependent field gradient. J Chem Phys 42, 288 – 292

Stippich C, Mohammed J, Kress B, Hahnel S, Gunther 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, 109-13

Stippich C, Rapps N, Dreyhaupt J, Durst A, Kress B, Nennig E, Tronnier VM, Sartor K (2007): Localizing and lateralizing language in patients with brain tumors: feasibility of routine preoperative functional MR imaging in 81 consecutive patients. Radiology 243, 828-36

Szaflarski JP, Binder JR, Possing ET, McKiernan KA, Ward BD, Hammeke TA (2002): Language lateralization in left-handed and ambidextrous people: fMRI data. Neurology 59, 238-44

Talairach J, Tournoux P: Co-planar stereotaxic atlas of the human brain : 3-dimensional proportional system: an approach to cerebral imaging. 1. Auflage; Thieme, Stuttgart 1988

Van Borsel J, Achten E, Santens P, Lahorte P, Voet T (2003): fMRI of developmental stuttering: a pilot study. Brain Lang 85, 369-76

Van de Moortele PF, Cerf B, Lobel E, Paradis AL, Faurion A, Le Bihan D (1997): Latencies in fMRI time-series: effect of slice acquisition order and perception. NMR Biomed 10, 230-6

Viswanath N, Lee HS, Chakraborty R (2004): Evidence for a major gene influence on persistent developmental stuttering. Hum Biol 76, 401-12

von Smoluchowski M (1906): Zur kinetischen Theorie der Brownschen Molekularbewegung und der Suspensionen. Ann Phys 21, 756-780

Wada J, Rasmussen T (2007): Intracarotid injection of sodium amytal for the lateralization of cerebral speech dominance. 1960. J Neurosurg 106, 1117-33

Watkins KE, Smith SM, Davis S, Howell P (2008): Structural and functional abnormalities of the motor system in developmental stuttering. Brain 131, 50-9

Wildgruber D, Ackermann H, Klose U, Kardatzki B, Grodd W (1996): Functional lateralization of speech production at primary motor cortex: a fMRI study. Neuroreport 7, 2791-5

Wood F, Stump D, McKeehan A, Sheldon S, Proctor J (1980): Patterns of regional cerebral blood flow during attempted reading aloud by stutterers both on and off haloperidol medication: evidence for inadequate left frontal activation during stuttering. Brain Lang 9, 141-4

Yairi E, Ambrose NG, Paden EP, Throneburg RN (1996): Predictive factors of persistence and recovery: pathways of childhood stuttering. J Commun Disord 29, 51-77

Zimmermann G, Liljeblad S, Frank A, Cleeland C (1983): The Indians have many terms for it: stuttering among the Bannock-Shoshoni. J Speech Hear Res 26, 315-8

Zingel D: Sprachlateralisierung bei Epilepsiepatienten: Ein Vergleich der Ergebnisse funktioneller Magnetresonanztomografie (BOLD MRT) mit denen der Diffusionstensor-bildgebung (DTI). Med. Diss. Göttingen (in Vorbereitung[8])

[8] Mit freundlicher Genehmigung der Verfasserin.

DANKSAGUNG

Ich danke Herrn Prof. Dr. Frithjof Tergau für die abschließende Betreuung der Arbeit sowie Herrn Prof. Dr. Walter Paulus für die Formulierung der Fragestellung.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Dr. Stephan Henning, der diese Arbeit über den gesamten Zeitraum hervorragend betreute. Während der Datenerhebung über die Auswertung bis hin zur Ausarbeitung des Skriptes stand er jederzeit mit Rat und Tat zur Seite. Ohne seine Inspiration und Motivation wäre die Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht möglich gewesen.

Ich bedanke mich bei Herrn Prof. Dr. Martin Sommer für seine Unterstützung bei der Rekrutierung von stotternden Probanden sowie für seine Hilfe, die Arbeit in der Phase der Datenerhebung voranzutreiben. Ebenso bedanke ich mich herzlichst bei Frau Dr. Nicole Neef für die Hilfe bei der Voruntersuchung der stotternden Probanden.

Des Weiteren danke ich den Mitarbeitern der Forschungsgruppe "MR-Forschung in der Neurologie und Psychiatrie" und hier im Besonderen Herrn PD Dr. Peter Dechent, Herrn Dr. Jürgen Baudewig und Frau Ilona Kern für die Unterstützung bei der Planung des Messprotokolls und der praktischen Umsetzung der Messungen.

Darüber hinaus sei allen freiwilligen Probanden für die Bereitschaft zur Teilnahme und ihrem Interesse an der Studie gedankt.

LEBENSLAUF

Ich wurde am 1. August 1980 in Worms als Sohn von Ursula Bonnkirch, geb. Hlawatsch, und Ernst-Josef Bonnkirch geboren. Eingeschult wurde ich 1987 in der Paternusschule in Worms-Pfeddersheim und besuchte im Anschluss bis zum Abitur im Jahr 2001 das Rudi-Stephan Gymnasium in Worms.

Nach dem Abitur absolvierte ich meinen Zivildienst im Rettungsdienst des Deutschen Roten Kreuzes, Kreisverband Worms. Im Rahmen des Zivildienstes legte ich zunächst die Prüfung zum Rettungssanitäter ab. Unmittelbar nach dem Ende des Zivildienstes begann ich im September 2002 mit der verkürzten Ausbildung zum Rettungsassistenten, welche ich erfolgreich im Mai 2003 abschloss.

Zum Sommersemester 2003 begann ich das Studium der Humanmedizin an der Georg-August-Universität in Göttingen. Hier legte ich 2005 den ersten Teil und 2009 den zweiten Teil der ärztlichen Prüfung ab.

Während des praktischen Jahres sammelte ich Erfahrung am St. Bernward Krankenhaus Hildesheim, dem städtischen Krankenhaus in Lüneburg, dem Gilbert Bain Hospital, einem Lehrkrankenhaus der University of Aberdeen (UK), sowie am Westmead Hospital, Lehrkrankenhaus der University of Sydney (AUS).

Nach Erhalt der Approbation begann ich im Februar 2010 meine Tätigkeit als Arzt. Seit diesem Zeitpunkt befinde ich mich in der Weiterbildung zum Facharzt für Neurologie im St. Bernward Krankenhaus in Hildesheim, unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Tergau.