

Aus der Klinik für Klinische Neurophysiologie

(Prof. Dr. med. W. Paulus)

der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**FUNKTIONELLE KONNEKTIVITÄT DER SUBSTANTIA NIGRA
IN EINEM GENERELLEN AUFMERKSAMKEITSTEST
BEI IDIOPATHISCHEM STOTTERN**

—

**EINE KLINISCHE STUDIE MITTELS
FUNKTIONELLER MAGNETRESONANZTOMOGRAFIE**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizinischen Fakultät der

Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Friederike Luise Metzger

aus Halle (Saale)

Göttingen 2020

Dekan: Prof. Dr. med. W. Brück

Referent/in: Prof. Dr. med. M. Sommer

Ko-Referent/in: PD Dr. rer. nat. P. Dechent

Drittreferent/in:

Datum der mündlichen Prüfung: 10. November 2020

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel „Funktionelle Konnektivität der Substantia nigra in einem generellen Aufmerksamkeitstest bei idiopathischem Stottern – eine klinische Studie mittels funktioneller Magnetresonanztomografie“ eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den

Die Daten, auf denen die vorliegende Arbeit basiert, wurden teilweise publiziert in:

Metzger FL, Auer T, Helms G, Paulus W, Frahm J, Sommer M, Neef NE (2018): Shifted dynamic interactions between subcortical nuclei and inferior frontal gyri during response preparation in persistent developmental stuttering. *Brain Struct Funct* 223, 165–182

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis	V
Abkürzungsverzeichnis	VI
1. Einleitung	1
1.1 Theoretische Grundlagen	1
1.1.1 Idiopathisches Stottern	1
1.1.2 Ursachen idiopathischen Stotterns	3
1.1.3 Sprachassoziiertes neuronales Netzwerk	6
1.1.4 Bildgebung zur Darstellung neuronaler Netzwerke	13
1.1.5 Funktionelle Konnektivitätsanalysen – Psycho-Physiologische Interaktion (PPI)	18
1.1.6 Redeflussstörung Stottern – Anwendung und Ausblick.....	19
1.2 Ziele dieser Arbeit	20
1.2.1 Motivation und Untersuchungsziel.....	20
1.2.2 Hypothesen und Fragestellungen	21
2. Material und Methoden	24
2.1 Allgemeine Informationen zur Studie	24
2.1.1 Aufbau der Studie	24
2.2 Experiment 1 – Hirnkorrelate des <i>Continuous Performance Test</i> bei Erwachsenen mit Stottern, gemessen mit der 12-Kanal-Spule	26
2.2.1 Studienteilnehmer Experiment 1	26
2.2.2 CPT 1 – Genereller Aufmerksamkeitstest	27
2.2.3 Ablauf des Experiments	28
2.2.4 Datenerhebung mittels Magnetresonanztomografie	29
2.2.5 Statistische Analyse der funktionellen MRT-Daten	30
2.3 Experiment 2 – Hirnkorrelate des <i>Continuous Performance Test</i> bei Erwachsenen mit Stottern, gemessen mit der 32-Kanal-Spule	46
2.3.1 Studienteilnehmer Experiment 2	46
2.3.2 CPT 2 – Genereller Aufmerksamkeitstest	47
2.3.3 Ablauf des Experiments	47
2.3.4 Datenerhebung mittels Magnetresonanztomografie	48
2.3.5 Statistische Analyse der funktionellen MRT-Daten	49
2.4 Weiterführende Analysen	61
2.4.1 Analyse der Verhaltensdaten.....	61
2.4.2 Analyse der Sprechproben	63

3. Ergebnisse	65
3.1 Verhaltensdaten	65
3.1.1 Reaktionszeiten.....	65
3.1.2 Fehlerraten.....	66
3.2 Experiment 1 – funktionelle MRT-Daten – Hirnkorrelate des <i>Continuous Performance Test</i>	67
3.2.1 Individuelle Aktivierungsmuster	67
3.2.2 Gruppengemittelte Aktivierungsmuster	67
3.2.3 Interaktion der Substantia nigra (PPI) im generellen Aufmerksamkeitstest	73
3.3 Experiment 2 – funktionelle MRT-Daten – Hirnkorrelate des <i>Continuous Performance Test</i>	86
3.3.1 Individuelle Aktivierungsmuster	86
3.3.2 Gruppengemittelte Aktivierungsmuster	86
3.3.3 Interaktion der Substantia nigra (PPI) im generellen Aufmerksamkeitstest	87
4. Diskussion	96
4.1 Interpretation	96
4.2 Methodik und ihre Anwendung, Limitationen	103
4.3 Ausblick und die medizinische Umsetzung	104
5. Zusammenfassung	107
6. Anhang	110
6.1 Studienteilnehmer	110
6.1.1 Experiment 1	110
6.1.2 Experiment 2	112
6.1.3 Allgemeine Einschlusskriterien	113
6.1.4 Allgemeine Ausschlusskriterien	113
6.1.5 Probandeninformation.....	114
6.2 Videoaufnahme	115
6.2.1 Sprechprobe – Lesen.....	115
6.2.2 Sprechprobe – freie Sprachproduktion.....	116
6.3 Edinburgh Handedness Inventory (Oldfield 1971)	116
6.4 Punktescore – Bildung	118
6.5 Statistische Analyse der funktionellen MRT-Daten	119
6.5.1 Experiment 1	119
6.6 Verhaltensdaten	130
6.6.1 Reaktionszeiten.....	130
6.6.2 Fehlerraten.....	132
7. Literaturverzeichnis	134

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.1.3-1: Linke Hemisphäre des MNI-Standardhirn: sprachmotorische Areale.....	7
Abbildung 1.1.3-2: Linke Hemisphäre des MNI-Standardhirn: sprechmotorische Areale.....	8
Abbildung 2.1.1-1: Probandenkollektiv.....	25
Abbildung 2.2.2-1: Schematische Darstellung des <i>Continuous Performance Test (CPT)</i>	28
Abbildung 2.2.5-1: Flow-Chart statistische Analyse Experiment 1	31
Abbildung 2.2.5-2: Allgemeine Design-Matrix der funktionellen MRT-Daten Experiment 1	33
Abbildung 2.2.5-3: Design-Matrix der allgemeinen Gruppenanalysen Experiment 1	38
Abbildung 2.2.5-4: <i>grey matter mask</i> allgemein.....	38
Abbildung 2.2.5-5: <i>grey matter mask</i> Hirnstamm	39
Abbildung 2.2.5-6: Design-Matrix der Psycho-Physiologischen Interaktion.....	40
Abbildung 2.2.5-7: Funktioneller Datensatz der <i>mean-EPI</i> (Bsp. Durchlauf 1).....	41
Abbildung 2.2.5-8: Anatomische Maske auf Grundlage der <i>mean-EPI</i> (Bsp. Durchlauf 1).....	41
Abbildung 2.2.5-9: Anatomische Maske Experiment 1.....	41
Abbildung 2.2.5-10: Monte-Carlo-Simulation.....	45
Abbildung 2.3.2-1: Schematische Darstellung des CPT im Experiment 2	47
Abbildung 2.3.5-1: Allgemeine Design-Matrix der funktionellen MRT-Daten Experiment 2	51
Abbildung 2.3.5-2: Design-Matrix der allgemeinen Gruppenanalysen Experiment 2	55
Abbildung 2.3.5-3: Funktioneller Datensatz mit Farbkodierung <i>cue > control</i> (Bsp. linke SN).....	57
Abbildung 2.3.5-4: Maske im funktionellen Datensatz (Bsp. linke SN).....	57
Abbildung 3.1.1-1: Reaktionszeiten Kontrollprobanden und stotternde Probanden	65
Abbildung 3.2.2-1: Allgemeines Aktivierungsmuster <i>group mean</i> im Kontrast <i>cue > control</i>	67
Abbildung 3.2.2-2: Allgemeines Aktivierungsmuster Kontrollprobanden	69
Abbildung 3.2.2-3: Allgemeines Aktivierungsmuster stotternde Probanden.....	70
Abbildung 3.2.2-4: Allgemeines Aktivierungsmuster Vergleich I.....	71
Abbildung 3.2.2-5: Allgemeines Aktivierungsmuster Vergleich II.....	72
Abbildung 3.2.3-1: Konnektivität der SN (PPI) <i>group mean</i>	74
Abbildung 3.2.3-2: PPI-Alle Teilnehmer im Reaktionskonflikt <i>cue > control 1</i>	75
Abbildung 3.2.3-3: PPI-Alle Teilnehmer im Reaktionskonflikt <i>cue > control 2</i>	75
Abbildung 3.2.3-4: Konnektivität der SN (PPI) Kontrollprobanden	76
Abbildung 3.2.3-5: PPI-Kontrollen im Reaktionskonflikt <i>cue > control 1</i>	77
Abbildung 3.2.3-6: PPI-Kontrollen im Reaktionskonflikt <i>cue > control 2</i>	77
Abbildung 3.2.3-7: Konnektivität der SN (PPI) stotternder Probanden.....	78
Abbildung 3.2.3-8: PPI-Stotternde im Reaktionskonflikt <i>cue > control 1</i>	78
Abbildung 3.2.3-9: PPI-Stotternde im Reaktionskonflikt <i>cue > control 2</i>	79
Abbildung 3.2.3-10: PPI-Gruppenunterschied Übersichtskarte Kontrollen > Stotternde	80

Abbildung 3.2.3-11: PPI-Gruppenunterschied Kontrollen > Stotternde	81
Abbildung 3.2.3-12: PPI-Gruppenunterschied Stotternde > Kontrollen	82
Abbildung 3.2.3-13: Positive Korrelation mit der Stotterschwere.....	84
Abbildung 3.2.3-14: Negative Korrelation mit der Stotterschwere 1	85
Abbildung 3.2.3-15: Negative Korrelation mit der Stotterschwere 2	85
Abbildung 3.3.3-1: SN links Gruppenunterschied Übersichtskarte Kontrollen > Stotternde	88
Abbildung 3.3.3-2: SN links Gruppenunterschied Übersichtskarte Stotternde > Kontrollen	89
Abbildung 3.3.3-3: SN rechts Gruppenunterschied Übersichtskarte Kontrollen > Stotternde	91
Abbildung 3.3.3-4: SN rechts Gruppenunterschied Übersichtskarte Stotternde > Kontrollen	92
Abbildung 3.3.3-5: SN bilateral Gruppenunterschied Übersichtskarte Kontrollen > Stotternde	93
Abbildung 3.3.3-6: SN bilateral Gruppenunterschied Übersichtskarte Stotternde > Kontrollen	95

Tabellenverzeichnis

Tabelle 2.2.1-1: Studienteilnehmer Experiment 1	26
Tabelle 2.2.5-1: Regressoren Analysedesign 1 Experiment 1	32
Tabelle 2.2.5-2: Kontraste Analysedesign 1 Experiment 1	33
Tabelle 2.2.5-3: Analysedesign Zwei-Gruppen- <i>unpaired T-Test</i> – Allgemein	37
Tabelle 2.2.5-4: Analysedesign Zwei-Gruppen- <i>unpaired T-Test</i> – PPI	44
Tabelle 2.3.1-1: Studienteilnehmer Experiment 2	46
Tabelle 2.3.5-1: Regressoren Analysedesign 1 Experiment 2	50
Tabelle 2.3.5-2: Kontraste Analysedesign 1 Experiment 2	50
Tabelle 2.3.5-3: Analysedesign Zwei-Gruppen- <i>unpaired T-Test</i> – Allgemein 2	55
Tabelle 2.3.5-4: Koordinaten der <i>peak voxel</i> mit <i>Z</i> -Werten im anatomischen <i>space</i>	58
Tabelle 2.3.5-5: Analysedesign Zwei-Gruppen- <i>unpaired T-Test</i> – PPI 2	61
Tabelle 3.1.1-1: Deskriptive Statistik der Reaktionszeiten	65
Tabelle 3.1.2-1: Deskriptive Statistik der Fehlerraten	66
Tabelle 3.2.3-1: Clustermaxima mit lokalen Maxima PPI Kontrollen > Stotternde	80
Tabelle 3.2.3-2: Clustermaxima mit lokalen Maxima PPI Stotternde > Kontrollen	82
Tabelle 3.2.3-3: Clustermaxima mit lokalen Maxima positive Korrelation Stotterschwere	84
Tabelle 3.2.3-4: Clustermaxima mit lokalen Maxima negative Korrelation Stotterschwere	86
Tabelle 3.3.3-1: Clustermaxima PPI SN links Kontrollen > Stotternde	88
Tabelle 3.3.3-2: Clustermaxima PPI SN links Stotternde > Kontrollen	89
Tabelle 3.3.3-3: Clustermaxima PPI SN rechts Kontrollen > Stotternde	91
Tabelle 3.3.3-4: Clustermaxima PPI SN rechts Stotternde > Kontrollen	92
Tabelle 3.3.3-5: Clustermaxima PPI SN bilateral Kontrollen > Stotternde	93
Tabelle 3.3.3-6: Clustermaxima PPI SN bilateral Stotternde > Kontrollen	95
Tabelle A1-6.1.1-1: Probandenkollektiv Gesamt Experiment 1	110
Tabelle A2-6.1.2-1: Probandenkollektiv Gesamt Experiment 2	112
Tabelle A3-6.5.1-1: Clustermaxima mit lokalen Maxima allgemein <i>group mean</i>	119
Tabelle A4-6.5.1-2: Clustermaxima mit lokalen Maxima allgemein Kontrollen	121
Tabelle A5-6.5.1-3: Clustermaxima mit lokalen Maxima allgemein Stotternde	124
Tabelle A6-6.5.1-4: Clustermaxima mit lokalen Maxima PPI <i>group mean</i>	126
Tabelle A7-6.5.1-5: Clustermaxima mit lokalen Maxima PPI Kontrollen	127
Tabelle A8-6.6.1-1: Reaktionszeiten des CPT-Paradigmas	130
Tabelle A9-6.6.2-1: Fehlerraten des CPT-Paradigmas	132

Abkürzungsverzeichnis

ACC	anteriorer cingulärer Cortex
BA	Brodman-Areal
BiomedNMR	Biomedizinische NMR Forschungs GmbH
BOLD	<i>blood oxygenation level-dependent</i>
CPT	<i>Continuous Performance Test</i>
DTI	<i>Diffusion Tensor Imaging</i>
EEG	Elektroenzephalografie
EPI	<i>Echo Planar Imaging</i>
fMRI	funktionelle Magnetresonanztomografie
GLM	<i>general linear model</i>
IFG	inferiorer frontaler Gyrus
ISI	Interstimulus-Intervall
LQ	Lateraliätsquotient
MEG	Magnetenzephalografie
MPI-BPC	Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie
MRT	Magnetresonanztomografie
MTG	mittlerer temporaler Gyrus
Ncl.	Nucleus
PET	Positronenemissionstomografie
PPI	Psycho-Physiologische Interaktion
SEM	<i>standard error of mean</i>
SMA	supplementärmotorischer Cortex
SN	Substantia nigra
SNC	Substantia nigra pars compacta
SNr	Substantia nigra pars reticularis
SSI-4	<i>Stuttering Severity Instrument 4</i>
STG	superiorer temporaler Gyrus
T	Tesla
TMS	transkranielle Magnetstimulation
TR	<i>time of repetition</i>

1. Einleitung

1.1 Theoretische Grundlagen

1.1.1 Idiopathisches Stottern

Mehr als 5 % aller Kinder stottern (Yairi und Ambrose 2013). Es wird zwischen persistierendem und remittierendem Stottern unterschieden (Howell et al. 2008). Der Stotterbeginn liegt zwischen dem 3. und 6. Lebensjahr, das Hauptrisiko zu erkranken besteht im 5. Lebensjahr (Howell et al. 2008). Der überwiegende Teil erfährt dabei eine spontane Remission, meist bis zum 7. Lebensjahr und meist drei Jahre nach Beginn des Stotterns (Yairi und Ambrose 1999). Bei einem nur geringen Anteil (0,72 %) kommt es zu einem persistierenden idiopathischen Stottern (Yairi und Ambrose 1999). Bei Kindern mit frühem Stotterbeginn liegt die Prävalenzrate mit ca. 1,4 % geringfügig höher (Yairi und Ambrose 1999). Ausprägung und Schweregrad unterscheiden sich bei persistierendem Stottern vom remittierten idiopathischen Stottern kaum (Ambrose et al. 1997). Das männliche Geschlecht ist häufiger betroffen als das weibliche. Das Verhältnis beträgt 2,3:1 bei jüngeren Kindern und bis zu 4:1 im Erwachsenenalter (Yairi und Ambrose 1999; Craig et al. 2002; Bloodstein und Bernstein Ratner 2008; Howell et al. 2008; Yairi und Ambrose 2013). Idiopathisches Stottern ist eine Störung des Redeflusses, bei der es zu unwillkürlichen, unfreiwilligen Prolongationen einzelner Laute, Pausen, Wiederholungen von Silben und Lauten sowie Sprechblockaden kommt (Natke und Alpermann 2010). Diese Kernsymptomatik tritt meist in Kombination einer Begleitsymptomatik (Sekundärsymptomatik) auf (Natke und Alpermann 2010; Bütfering 2015). Auch wenn es sich wie bei den Kernsymptomen um unfreiwillige Begleitbewegungen oder Laute handelt, wird hierüber versucht, die gegenwärtige Sprechblockade zu überwinden (Natke und Alpermann 2010). Hierzu zählen unwillkürliche Kopfbewegungen, Mitbewegungen von Extremitäten, Grimassieren oder Zusatzlaute (Natke und Alpermann 2010). Dabei sind nicht nur Körperregionen betroffen, welche direkt mit dem Sprechapparat verknüpft sind. Hinzu kommen Symptome, die mit erhöhten emotionalen Anspannungszuständen wie Scham oder Angst vor Bloßstellung verbunden sind (Wingate 1964). Die Ausprägung der einzelnen Symptome kann individuell sehr unterschiedlich sein und ist mit persönlichen Erfahrungen der betroffenen Person eng verknüpft (Wingate 1964).

An dieser Stelle muss erwähnt werden, dass die Symptome (sowohl die Kern- als auch die Begleitsymptome), welche bei unterschiedlichen Patienten¹ sehr individuell und vielseitig ausgeprägt sein können (Fox et al. 1996), nicht statisch zu verstehen sind. Hinzu kommt eine starke situative und emotionale Komponente (Wingate 1964). So können Situationen, welche hohe kommunikative Anforderungen voraussetzen, sowohl zu unvermeidlichem Stresserleben als auch zu Ängsten führen und so die Stottererschwere in der jeweiligen Situation erheblich beeinflussen (Caruso et al. 1994; Fox et al. 1996). Dadurch wird die kommunikative Teilhabe unter Umständen erheblich eingeschränkt, was gleichzeitig zu emotional-psychischen und sozioökonomischen Beeinträchtigungen und somit zu einem Verlust an Lebensqualität führen kann (Yairi und Ambrose 2013).

Beim idiopathischen Stottern handelt es sich um eine Redefluss-, also eine Sprechstörung, welche klar von Sprachstörungen abzugrenzen ist. Bei den Sprachstörungen steht ein verändertes Sprachverständnis, zudem ein Mangel des aktiven und passiven Wortschatzes sowie ein Dysgrammatismus im Vordergrund (Probst et al. 2008). Ebenfalls vom idiopathischen Stottern klar zu unterscheiden ist das neurogene Stottern. Das neurogene Stottern ist eine sekundäre Folge oder Begleiterscheinung einer neurologischen Grunderkrankung wie Alzheimer-Demenz, M. Parkinson oder ein stattgehabter Schlaganfall (König 2010). Dem ähnlich ist das psychogene Stottern, etwa infolge einer Depression (Mahr und Leith 1992). Bei der spasmodischen Dysphonie steht unterdessen die unwillkürliche Kontraktur einzelner Muskelgruppen im Bereich des Larynx im Vordergrund, was ebenfalls zu einer Sprechstörung führt (Böhme 2006). Zusätzlich müssen der Mutismus, die Sprechverweigerung bei intaktem organischem Sprachapparat (Hartmann und Lange 2013), und das Poltern abgegrenzt werden. Unter Poltern versteht man ein überhastetes undeutliches Sprechen (Natke und Alpermann 2010). Klassisch dabei ist im Gegensatz zum idiopathischen Stottern die mangelnde Krankheitseinsicht (Natke und Alpermann 2010; Bütfering 2015). Zusammenfassend wird unter idiopathischem Stottern eine Redeflussstörung verstanden, welche durch Komorbiditäten körperlicher Genese (z. B. phonologische Störungen, also Sprachentwicklungsstörungen (Smith et al. 2012)), psychischer Genese (wie situatives Vermeidungsverhalten (Young 1994)) und unter Umständen sozioökonomischer Genese gekennzeichnet sein kann (McAllister et al. 2012).

¹ Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird im Weiteren stets das maskuline Genus verwendet. Das feminine Genus ist selbstverständlich gleichberechtigt eingeschlossen.

1.1.2 Ursachen idiopathischen Stotterns

Die genaue Ursache des Stotterns ist bis heute ungeklärt (Bloodstein und Bernstein Ratner 2008; Mohammadi und Papadatou-Pastou 2019). In den letzten Jahren und Jahrzehnten hat es diesbezüglich viel Forschung gegeben. Dabei ist es zu unterschiedlichsten Erklärungsansätzen gekommen. So ist bei Patienten mit idiopathischem Stottern eine familiäre Häufung beschrieben (Ambrose et al. 1997; Yairi und Ambrose 1999; Riaz et al. 2005; Suresh et al. 2006; Kraft und Yairi 2012). Das bedeutet, dass bestimmte Gene einen Einfluss zu scheinen haben, wobei der Einfluss von Rasse, Ethnizität, Mehrsprachigkeit und sozioökonomischem Status unklar ist (Yairi und Ambrose 2013). Gleichzeitig zeigen Zwillingsstudien, dass bei eineiigen Zwillingen nicht unbedingt beide Zwillinge betroffen sein müssen (Natke und Alpermann 2010). Lediglich eine Prädisposition zur Ausprägung des idiopathischen Stotterns, vermutlich in Abhängigkeit von Umgebungsfaktoren, besteht (Natke und Alpermann 2010). In molekulargenetischen Untersuchungen konnten über zwölf Dispositionsorte für Stottern gefunden werden (Grohnfeldt 2017), sodass beim Stottern von einer multifaktoriellen polygenetischen Störung ausgegangen wird (Grohnfeldt 2017). Die genauen genetischen Ursachen sind nicht abschließend verstanden.

Weitere Erklärungsansätze zur Ursache des Stotterns deuten auf hirmorphologische Veränderungen und daraus resultierende Dysfunktionen neuronaler Prozesse hin (Metzger et al. 2018). Welche genauen kortikalen oder subkortikalen Störungsmuster zugrunde liegen, welche veränderten oder fehlerhaften dynamischen Netzwerkorganisationen insbesondere in sprach- und sprechassozierten motorischen Arealen ursächlich sind, ist aktueller Gegenstand der Forschung und bis heute nur ansatzweise verstanden (Metzger et al. 2018). Es gibt Hinweise in unterschiedlichste Richtungen, welche zunächst in funktionelle und strukturelle Fehlfunktionen unterteilt werden können.

Dass es bei Personen mit Stottern zu einer abweichenden hemisphärischen Ansteuerung während des Sprechens kommt, ist schon vor längerer Zeit erkannt und beschrieben worden (Orton und Travis 1929; Travis 1978). Als stottertypische neuronale Veränderungen werden überhöhte Aktivitäten in motorische Bereiche beschrieben. Dazu zählen primär-motorische Areale, supplementär- und prämotorische Areale, rechts-frontale motorische Regionen zusammen mit dem inferioren frontalen Gyrus (IFG), dem Gyrus cinguli sowie Teile des Cerebellums. Damit einher geht eine überhöhte rechtsbetonte Lateralisierung, insbesondere in den Inseln und ins Operculum (Chang et al. 2008; Watkins et al.

2008; Kell et al. 2009; Cykowski et al. 2010; Chang et al. 2015; Kronfeld-Duenias et al. 2016b). In anderen Studien ist wiederum eine Überaktivierung rechtshemisphärischer Areale gesehen worden (Fox et al. 1996; Brown et al. 2005; Ingham et al. 2012). Der auditive Cortex hat dabei eine Minderaktivierung aufgewiesen (Brown et al. 2005).

Es scheinen mehrere ineinandergreifende Systeme desynchronisiert zu sein, ohne dass man sich auf lediglich eine gestörte Hirnregion fokussieren könnte (Metzger et al. 2018). Dementsprechend kann nicht von nur einer Dysfunktion ausgegangen werden, es muss von einem System von Dysfunktionen ausgegangen werden. Arbeiten diese ineinandergreifenden Systeme fehlerfrei, werden eine schnelle und dynamische Sprachvorbereitung und eine flüssige Sprachproduktion ermöglicht (Ludlow und Loucks 2003). Nicht nur der sprachbeteiligte motorische Apparat scheint davon betroffen zu sein (Chang et al. 2009; Neef et al. 2011). Auch motorische Systeme, welche nicht bei der eigentlichen Sprachproduktion beteiligt sind – inklusive sensomotorische Areale –, scheinen eine Rolle zu spielen (Chang et al. 2009; Neef et al. 2011). Womöglich ist der motorische Regelkreis Basalganglien–Thalamus–Cortex durch das Putamen als Schlüsselschnitt- und Störungsstelle bei stotternden Erwachsenen zu verstehen (Metzger et al. 2018). Es wird davon ausgegangen, dass die Kerndysfunktion in einer gestörten Taktgebung besteht. Um flüssiges Sprechen zu ermöglichen, ist u. a. eine synchrone Taktgebung notwendig, ausgehend von den Basalganglien, welche das nächstnotwendige motorische Segment initiieren (Metzger et al. 2018). Durch die Interaktion der Basalganglien mit dem Cortex, welche unter anderem über den Transmitter Dopamin gesteuert wird und somit über eine gestörte Dopamin-Regulation, werden zudem verschiedene Subtypen des Stotterns suggeriert. Dies steht auch im Zusammenhang mit pharmakologischen Informationen (Alm 2004) (vgl. 1.1.6.1). Ebenfalls schon vor längerer Zeit beschrieben sind strukturelle anatomische Unterschiede in sprechrelevanten kortikalen Bereichen (Foundas et al. 2001). Dabei sind veränderte sprechinduzierte Aktivitätsmuster, welche mit der Sprachproduktion und -vorbereitung vergesellschaftet sind, wiederholt bestätigt worden (Budde et al. 2014; Belyk et al. 2015). Zusätzlich ist in verschiedenen Studien mithilfe diffusionsgewichteter Magnetresonanztomografie (Diffusions-Tensor-Bildgebung (DTI)) ein linkshemisphärisches Defizit in der weißen Substanz nachgewiesen worden (Sommer et al. 2002; Chang et al. 2008; Watkins et al. 2008; Kell et al. 2009; Cykowski et al. 2010; Chang et al. 2015; Kronfeld-Duenias et al. 2016a; Kronfeld-Duenias et al. 2016b). Eine robuste neuronale Auffälligkeit des per-

sistierenden idiopathischen Stotterns ist die verminderte Kohärenz von Faserbahnen der linken Hemisphäre, welche den Signaltransfer zwischen sprachbezogenen und sprechassoziierten links-parieto-frontalen und temporalen Regionen vermitteln (Neef et al. 2015). Eine weitere Vermutung ist, dass eine Dysfunktion der Basalganglien in Zusammenhang mit einer Dysregulation des dopaminergen Systems (Wu et al. 1995; Braun et al. 1997; Wu et al. 1997; Alm 2004; Giraud 2008) zu einem ungenauen und unpräzisen Input zum Regelkreis Cortex–Striatum führt. Dadurch kommt es zu fehlerhaften Erregungen des Motorcortex sowie links-inferior-frontalen und ventro-frontalen prämotorischen Regionen (Metzger et al. 2018). Das heißt: Bei Erwachsenen, welche stottern, scheint diese sensible und von vielen Störgrößen beeinflussbare Konnektivität der Basalganglien, welche eine dynamische Netzwerkorganisation ermöglichen, verändert zu sein (Lu et al. 2009; Lu et al. 2010a; Lu et al. 2010b; Chang et al. 2011; Chang und Zhu 2013). Der Zeitpunkt der neuronalen Signalzusammenführung als Grundlage einer flüssigen Sprachproduktion scheint dabei unzureichend aufeinander abgestimmt zu sein (Kent 2000; Salmelin et al. 2000; Ludlow und Loucks 2003; Alm 2004; Etchell et al. 2014). Die Folge sind desynchrone Signalübermittlungen und somit fälschliche neuronale Aktivierungen in unterschiedlichsten Bereichen. Die primären Sprech- und Sprachregionen sind nicht gestört, dafür aber solche und insbesondere die Basalganglien, welche diese primären Sprech- und Sprachregionen modulieren, ansteuern und beeinflussen.

1.1.3 Sprachassoziiertes neuronales Netzwerk

1.1.3.1 Sprach- und sprechrelevante Strukturen

Sprach- und Sprechfunktionen verknüpfen umfangreiche Netzwerkstrukturen des Gehirns. Sprachassoziierte Netzwerke binden (1) das Broca-Areal (BA 44/45) im inferioren frontalen Gyrus (IFG), (2) das Wernicke-Areal (BA 42/22) im superior-temporalen Gyrus (STG), (3) Teile des mittleren temporalen Gyrus (MTG), (4) Teile des inferioren parietalen Gyrus sowie (5) Teile des Gyrus angularis im Parietallappen ein (Friederici 2002; Vigneau et al. 2006; Hickok und Poeppel 2007; Friederici 2011). Standardmodelle der Sprachverarbeitung postulieren, dass artikulatorische und syntaktische Prozesse überwiegend von frontalen und temporalen Regionen der linken Hirnhälfte verarbeitet werden. Semantische Prozesse dahingegen lateralisieren weniger stark (Hickok und Poeppel 2007; Friederici 2011). Historisch erfolgte eine einfache Unterscheidung mit Einteilung der Hirnareale für die Sprachproduktion und für das Sprachverständnis. Das Broca-Areal (BA 44/45) entsprechend dem Gyrus frontalis inferior wurde für die Sprachproduktion, das Wernicke-Areal (BA 42/22) im Bereich des linken Temporallappens hingegen für das Sprachverstehen verantwortlich gemacht (Karnath und Thier 2006; Karnath und Thier 2012). Diese Ansicht wurde teilweise revidiert, sodass man heutzutage von wesentlich komplexeren Zusammenhängen ausgeht und sich von dieser einfachen Trennung entfernt hat (Karnath und Thier 2006).

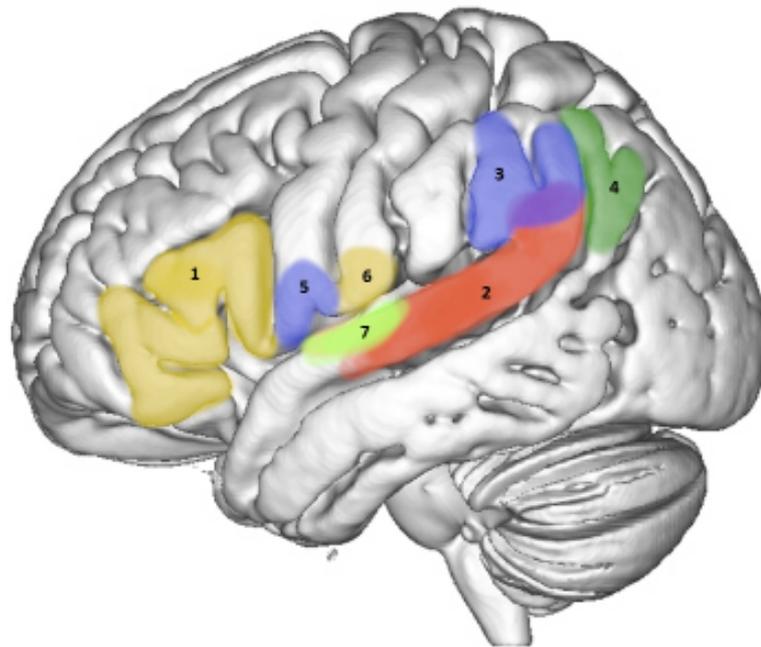


Abbildung 1.1.3-1: Linke Hemisphäre des MNI-Standardhirn: sprachmotorische Areale

Abbildung 1.1.3-1 zeigt die seitliche Ansicht der linken Hirnhälfte des MNI-Standardhirn mit den farblich kodierten kortikalen Regionen der Sprach- und Sprechfunktion: 1 IFG (Broca-Areal); 2 STG (Wernicke-Areal); 3 Gyrus supramarginalis; 4 Gyrus angularis; 5 motorische Gesichtsregion; 6 somatosensorische Gesichtsregion; 7 Heschl'sche Querwindung

Die neuronale Kontrolle des Sprechens bindet neben sprachrelevanten neokortikalen Arealen das Cerebellum und die Basalganglien ein.

Kernregionen neuronaler Sprechnetzwerke bilden (1) der mesiofrontale Cortex einschließlich des anterioren cingulären Cortex (ACC) und des supplementärmotorischen Areals (SMA), (2) die motorische Basalganglienschleife (Verknüpfungen der Basalganglien zu motorischen Cortex-Arealen mit Projektionen über den Thalamus zurück auf kortikale Areale), (3) der inferiore dorsolaterale präfrontale Cortex, (4) das frontale Operculum einschließlich der vorderen Inselrinde mit dem darunterliegenden Marklager, (5) der sensomotorische Cortex (insbesondere von Gesichts- Mund- und Larynxregion), Teile des Hirnstamms (Hirnnervenkerne V, VII, X und XII) sowie (6) Teile des Kleinhirns (Karnath und Thier 2006; Karnath und Thier 2012).

Die SMA im Bereich der Medialseite des Frontallappens spielt eine zentrale Rolle. Das zeigt sich beispielsweise darin, dass Läsionen der SMA (meist im Bereich der sprachdominanten Hemisphäre) eine verminderte Sprachproduktion hervorrufen, wobei Nachsprechleistungen und Sprachverständnis ungestört bleiben (Karnath und Thier 2006). Die

Sprachverarbeitung erfolgt durch die beidseitige SMA, den motorischen Cortex (M1) und das Cerebellum (Karnath und Thier 2006; Karnath und Thier 2012). Der ACC als Teil des limbischen Systems ist teilweise an der Produktion affektiver Lautäußerungen beteiligt (Karnath und Thier 2006; Karnath und Thier 2012). Sprachblockaden, welche zu einer Unterbrechung einer Äußerung (z. B. während des Benennens von Gegenständen) führen, sind mit dem prämotorischen Areal (BA 6), unmittelbar frontal des primärmotorischen Areals assoziiert (Penfield und Rasmussen 1949; Karnath und Thier 2006; Karnath und Thier 2012). Die Lokalisationslehre verortet hier Sprechplanungsprozesse, die der Innervation der Sprechmuskulatur vorgelagert sind, während der primärmotorische Cortex die Lautäußerungen selbst steuert. Die Basalganglien kontrollieren die Auswahl von Sprechbewegungsmustern und deren *timing* (Silbenrate) (Karnath und Thier 2006; Karnath und Thier 2012).

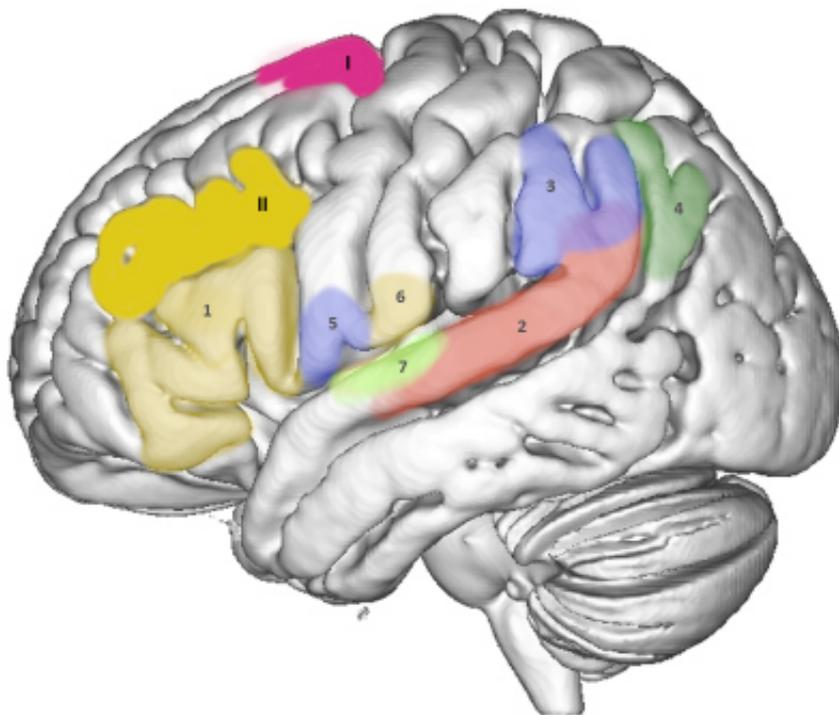


Abbildung 1.1.3-2: Linke Hemisphäre des MNI-Standardhirn: sprechmotorische Areale

Abbildung 1.1.3-2 zeigt die seitliche Ansicht der linken Hirnhälfte des MNI-Standardhirn mit den farblich kodierten sprechmotorisch relevanten Arealen: I supplementärmotorisches Areal (SMA); II inferiorer dorsolateraler präfrontaler Cortex.

Farblich blass kodiert sind die in Abbildung 1 erläuterten Areale: 1 IFG (Broca-Areal); 2 STG (Wernicke-Areal); 3 Gyrus supramarginalis; 4 Gyrus angularis; 5 motorische Gesichtsregion; 6 somatosensorische Gesichtsregion; 7 Heschl'sche Querwindung

1.1.3.2 Neuronale Datenverarbeitung

Ein bekanntes Modell, welches eine Erklärung zur neuronalen Datenverarbeitung im Rahmen der motorischen Sprechsteuerung liefert, ist das DIVA (*directions into velocities of articulators*) beziehungsweise dessen Erweiterung GODIVA (*gradient order DIVA*) (Guenther 1995; Guenther et al. 1998; Bohland et al. 2010). Es ist ein Modell aus mehreren hintereinandergeschalteten und parallel arbeitenden Regelkreisen und Schleifen, welche sowohl vorgeschalteten als auch nachgeschalteten Kontrollsystemen unterliegen (Guenther 1995; Guenther et al. 1998). Das DIVA-Modell beschreibt ein plastisches neuronales Netzwerk, in welchem die Kontrolle über Bewegungsabläufe eines simulierten Sprechapparates in Vorbereitung einer tatsächlichen Generierung von Silben, Lauten und Wörtern erlernt wird (Guenther 1995; Guenther et al. 1998). Dieses neuronale Netzwerk erhält als Eingangssignal ein sprachähnliches Geräusch und generiert als *output* zeitlich abgestimmte Reihenfolgen von Artikulationsstellungen, die die Bewegungen dieses simulierten Sprechapparats steuern. Dabei wird angenommen, dass die neuronale Weiterleitung über die Aktivierung von zwischengeschalteten Filterzellen zwischen den einzelnen Neuronengruppen über eine Synapsenprojektion von einer Neuronengruppe zur anderen erfolgt (Bohland et al. 2010). Während erster Sprachversuche (Lalllaute) werden zufällige Sprechbewegungen des aktiven und passiven Sprechapparats benutzt (Bohland et al. 2010). Hierbei werden die Synapsenverbindungen über auditive, taktile und propriozeptive Rückmeldungen gewichtet und feinreguliert. Dies ist nötig, um die gerichtete Weiterleitung zwischen den verschiedenen Neuronengruppen zu erlernen (Bohland et al. 2010). Nach dieser Lallphase und den dabei gebildeten Synapsenverbindungen können schnell neue gezielte Tonkombinationen aus vorgesprochenen Tonbeispielen erzeugt werden. Die Produktion von Lauten und Silben beginnt mit der Aktivierung einer bestimmten Zellgruppe (Sprachklangzellgruppen) im prämotorischen Cortex (Guenther 1995; Guenther et al. 1998). Nach der Aktivierung einer solchen Zellgruppe wird das Signal über die feinjustierten Synapsen, die die sensorischen Erwartungen für den zu produzierenden Ton kodieren, vom prämotorischen Cortex zu auditiven und somatosensorischen kortikalen Arealen weitergeleitet (Guenther 1995; Guenther et al. 1998). Zusätzlich gehen von dieser speziellen Zellgruppe synaptische Projektionen zum motorischen Cortex (sowohl direkt als auch via Cerebellum) und erzeugen hiermit einen vorwärtsgerichteten motorischen Befehl (Guenther 1995; Guenther et al. 1998).

Die vom prämotorischen Cortex zu den auditiven kortikalen Arealen projizierenden Synapsen kodieren ein zu erwartendes Hörmuster für jeden Sprachklang. Diese werden durch das Hören von Lauten und Silben in der Herkunftssprache feinjustiert oder zum Korrigieren der gehörten Eigenkreationen verwendet (Guenther et al. 1998; Guenther et al. 2006). Gleichzeitig finden Korrekturmechanismen der erwarteten somatischen Empfindungen statt, die der aktiven Silbe entsprechen (Guenther et al. 2006). Somatosensorische Fehlermeldungen werden zu korrektiven motorischen Befehlen über Bahnen geleitet, die sie vom somatosensorischen zu motorischen kortikalen Arealen projizieren (Guenther et al. 2006). Dabei entsteht ein *loop* im motorischen Cortex, welcher erwartete und tatsächlich eintreffende somatosensorische (also wie sich der Klang anfühlen und anhören sollte, verglichen mit dem tatsächlichen Anfühlen und Anhören) Signale abgleicht und bei Diskrepanz anpasst (Guenther et al. 2006). Auch diese Projektionen werden während der Lallphase feinjustiert, indem die Vereinbarkeit der sensorischen Signale mit den motorischen Befehlen überprüft wird. Der vorwärtsgerichtete motorische Befehl projiziert vom ventro-lateralen prämotorischen Cortex zum motorischen Cortex sowohl direkt als auch über das Cerebellum (Guenther et al. 2006). Diese Befehle werden durch die Mittelung motorischer Befehle von vorausgehenden Sprechversuchen über die Zeit erlernt (Guenther et al. 2006).

In der Arbeit von Bohland et al. (2010) wird das vorhandene DIVA-Modell um zwei sich ergänzende Wege erweitert. Das resultierende GODIVA-Modell integriert Strukturen mit Subsystemen, welche parallele Repräsentationen von bereitstehenden Motorprogrammen mit Bewegungsabläufen der erlernten Sprache (Sprechpläne) als Kopplungsmechanismus der phonologischen Planungsrepräsentation mit den erlernten sensomotorischen Programmen liefert, um auf diese Weise einen stufenweisen Sprachplan von mehreren Silben zu ermöglichen (Bohland et al. 2010). Die Lokalisierung erfolgt in spezifischen kortikalen, aber auch subkortikalen Strukturen, welche den linken inferioren frontalen Sulcus, den medialen prämotorischen Cortex, aber auch die Basalganglien und den Thalamus beinhalten (Bohland et al. 2010).

Der linke präfrontale Cortex – genauer: der inferiore frontale Gyrus – zeigt eine gesteigerte Aktivität bei der Bereitstellung eines Sprachplans; im linken dorsalen inferioren frontalen Gyrus findet sich ganz ähnlich eine Aktivierung (Bohland et al. 2010). Im GODIVA-Modell wird diesbezüglich postuliert, dass diese bereitgestellten Programme für Laute

oder kurze Phrasen im linken inferioren frontalen Sulcus oder in Strukturen drumherum parallel geplant werden.

Der mediale frontale Cortex, bestehend aus dem posterioren supplementärmotorischen Areal und dem anterioren prä-supplementärmotorischen Areal (prä-SMA), ist bei der Sprachproduktion aktiv. Es scheint, dass die prä-SMA für strukturelle Rahmen auf einen abstrakten Level kodiert, während die SMA selbst dazu dient, Planungen für Sprachvorgänge zu entlassen oder zu initiieren (Bohland et al. 2010).

Die Interaktionen des Cortex mit den Basalganglien ist über viele Schleifen und Regelkreise sowie über Hemmungen beziehungsweise Aktivierungen von Nervenzellen organisiert (Bohland et al. 2010). Die Basalganglien sind bezogen auf die Reihenfolge von motorischen Handlungen integriert und wirken verschiedenartig auf die Sprachproduktion ein (Bohland et al. 2010). Dabei ist auch der Ncl. Caudatus strukturell und funktionell integriert. Das Striatum, das den Ncl. Caudatus und das Putamen beinhaltet, bekommt verschiedene Eingangssignale aus kortikalen Regionen (Bohland et al. 2010). Neurone des Striatums senden hemmende Projektionen zum Pallidum (Globus pallidus internus), welche exzitatorische und inhibitorische Zellen des Thalamus ansteuern. Der Thalamus projiziert daraufhin wieder zurück zum Cortex (Bohland et al. 2010). In der Arbeit von Mink (Mink 1996) wird beschrieben, dass die Basalganglien nicht die Bewegungen selbst generieren. Vielmehr findet durch die Basalganglien eine Hemmung von sich gegenseitig konkurrierenden Bewegungen statt, wenn spontane Bewegungen vom Motorcortex und Cerebellum generiert werden. Ohne diese Hemmung würde die eigentlich gewünschte Bewegung gestört werden (Mink 1996). Das heißt, die Basalganglienschleife wird gebraucht, um selektive motorische Programme zwischen konkurrierenden Alternativen zu ermöglichen. Diese Selektion ist notwendig, um eine aufeinanderfolgende Ausführung von motorischen Bewegungen zu ermöglichen. Schlussendlich wird die Planausführung nur ermöglicht, wenn das übergeordnete Striatum viele Kriterien, welche übereinstimmen müssen, detektiert und „als für gut befunden“ hat (Bohland et al. 2010).

1.1.3.3 Die Rolle der Basalganglien bei Sprechstörungen wie dem idiopathischen Stottern

Die Idee einer Beteiligung der Basalganglien bei der Ursachenforschung des idiopathischen Stotterns wird von Experimenten mit tiefer Hirnstimulation, unter anderen zur Therapie des M. Parkinson, gestützt. Man bemerkte zufällig eine Provokation des Stotterns

durch die Stimulation in Bereichen des Globus pallidus internus, des Ncl. Subthalamicus oder Teilen der Kerngebiete des Thalamus und konnte einen unmittelbaren Zusammenhang schlussfolgern (Burghaus et al. 2006; Nebel et al. 2009; Walker et al. 2009; Allert et al. 2010; Toft und Dietrichs 2011; Risch et al. 2015). War gleichzeitig idiopathisches Stottern im Vorfeld vorhanden, kam es unter Umständen sogar zu einer Verbesserung der Stottersymptomatik (Burghaus et al. 2006; Nebel et al. 2009; Walker et al. 2009; Allert et al. 2010; Toft und Dietrichs 2011; Risch et al. 2015). Gleichzeitig wurde beobachtet, dass Schädigungen (sei es durch den Chirurgen oder aufgrund mangelnder Durchblutung, etwa infolge eines Schlaganfalls oder anderer neurologischer Vorkommnisse) insbesondere in Bereichen des Thalamus und des Striatums zu einem Neuauftreten von Stottern führten (Lundgren et al. 2010). Die veränderte funktionelle Konnektivität zwischen den Basalganglien und kortikalen Strukturen bei persistierendem idiopathischem Stottern war zuvor schon mehrfach beobachtet und beschrieben worden (Lu et al. 2009; Lu et al. 2010a; Lu et al. 2010b; Chang und Zhu 2013), gleichzeitig eine veränderte und von der Norm abweichende strukturelle Konnektivität zwischen den Basalganglien und kortikalen beziehungsweise subkortikalen Strukturen (Watkins et al. 2008; Connally et al. 2014; Chang et al. 2015). Schon vor 20 Jahren wurde in der Studie von Fox et al. (1996) bei gestottertem Lesen im Vergleich zu flüssigem Lesen von einer verstärkten Aktivität im Globus pallidus und links-lateralen Thalamus-Anteilen gesprochen. Vergleich man die Ergebnisse vor und nach einer Stottertherapie, konnte gezeigt werden, dass während des gestotterten Lesens die Stotterschwere mit der Aktivität des Nucleus (Ncl.) Caudatus positiv korreliert war (Giraud 2008). Das heißt, je stärker die Stotterschwere, desto höher war die Aktivität im Bereich des Ncl. Caudatus. Hingegen war die Stotterschwere mit der Aktivität in der Substantia nigra (SN) negativ korreliert. Das heißt, je stärker die Stotterschwere, desto niedriger war die Aktivität im Bereich der SN (Giraud 2008).

Bei stotternden Personen konnte eine gesteigerte Rezeptorverteilung der 6-FDOPA-Rezeptoren im linken Ncl. Caudatus, im linken Pulvinar, in rechten Hypothalamus-Anteilen, in Bereichen des medialen präfrontalen Cortex, der Inselrinde, des auditiven Cortex und dem tiefen orbitalen Cortex mit andeutungsweise überhöhter dopaminerger Aktivität der involvierten Hirnregionen nachgewiesen werden (Wu et al. 1997). Deshalb liegt die Vermutung nahe, dass die SN im Rahmen einer niedrigeren Aktivität auch weniger Dopamin produziert, möglicherweise als Kompensation der überhöhten Rezeptorpo-

pulation, obwohl ja eben genau der hyperdopaminerge Stoffwechsel charakteristisch zu sein scheint. Stottertherapien verursachen zudem anscheinend eine Aktivitätssteigerung im Ncl. Ruber (Neumann et al. 2003).

Dysfunktionen der Basalganglien bei persistierendem idiopathischem Stottern bilden die Grundlage möglicher Dysfunktionen in den kortiko-striatalen-kortikalen Regelkreisen (Giraud 2008). Diese Basalganglienschleifen modulieren viele parallel ablaufenden kortiko-striatale Eingangssignale (exzitatorische Verbindungen über den Neurotransmitter Glutamat) und gleichzeitig striato-nigrale Ausgangssignale (Gerfen 1984). Die Substantia nigra, speziell die Pars compacta (SN_C), welche Dopamin synthetisiert, enthält eine große dopaminerge Dichte, was hierüber die striatale Aktivität stark beeinflusst (Dahlstroem und Fuxe 1964; Felten und Sladek 1983). Als Folge einer gestörten dopaminergen Projektion zum Striatum kann zum Beispiel der M. Parkinson (in diesem Fall infolge vorzeitiger Degeneration dopaminergener Neurone) genannt werden. Insbesondere ist die SN_C als Eingangstor der Basalganglien und Bestandteil vieler wichtiger neuronaler Regelkreise zu verstehen. Die Pars reticularis der SN (SN_R) (welche hauptsächlich aus hemmenden GABA-ergen Neuronen besteht (Tepper und Lee 2007)) zusammen mit dem Globus pallidus internus (GP_I) ist die Ausgangsstation. Die Endinformationen gelangen zum Thalamus (inhibitorisch GABA-erg) und vom Thalamus (exzitatorisch Glutamaterg) zu primär frontalen Hirnregionen.

Mithilfe des in diesem Experiment verwendeten Tests (siehe 2.2.2), war es möglich, eine Aktivierung der SN zu erreichen. Hierüber gelang es, insbesondere die Vorbereitung einer motorischen Reaktion zu untersuchen, ausgehend davon, dass beim persistierenden idiopathischen Stottern keine isolierte strukturelle Störung vorliegt. Um eine ausreichende Aktivierung der Basalganglien sicherzustellen, wurde sich in der vorliegenden Studie gegen eine einfache motorische Reaktionszeitaufgabe und für eine komplexe, letztlich *Go/-NoGo*-Aufgabe, entschieden (Lütcke et al. 2008).

1.1.4 Bildgebung zur Darstellung neuronaler Netzwerke

Zur Darstellung neuronaler Strukturen und Aktivitäten stehen verschiedene Methoden zur Verfügung, welche in den letzten Jahrzehnten enorm weiterentwickelt worden sind. Es wird zwischen funktioneller Bildgebung, struktureller Bildgebung, elektrophysiologischen Verfahren, Stimulationsverfahren sowie Methoden aus tierexperimentellen Ansätzen unterschieden. In diesem Kapitel wird ohne Anspruch auf Vollständigkeit ein kurzer

Überblick über die einzelnen Methoden und die damit verbundenen Darstellungsmöglichkeiten neuronaler Netzwerke gegeben.

Die funktionelle Magnetresonanztomografie (fMRI) zählt, genau wie die Positronenemissionstomografie (PET), zur funktionellen Bildgebung. In beiden Verfahren dient die sogenannte hämodynamische Antwort als indirekter Indikator, beziehungsweise Hinweis auf eine neuronale Aktivität. Eine Erklärung zur BOLD-Antwort als Grundlage für eine fMRI findet sich in Kapitel 1.1.4.1. Es wird davon ausgegangen, dass insbesondere aktive kortikale und subkortikale Strukturen einen höheren Sauerstoffbedarf und so eine höhere Durchblutung aufweisen (Karnath und Thier 2006). Bei der PET werden mit instabilen Radioisotopen markierte Liganden, welche physiologisch vorkommende Moleküle oder Transmitter imitieren und so ähnliche Verteilungs- und Freisetzungsmuster zeigen, zur Darstellung genutzt. In dem jeweils untersuchten Organ zerfällt der Ligand, setzt dabei das Positron frei, welches weiter über chemische Wechselwirkungen zerfällt und dabei sogenannte Gammaquanten (2 Photonen) aussendet. Über Detektoren kann der Ort des Zerfalls bestimmt werden und auf diese Weise zur schichtweisen Rekonstruktion über die Computertomografie die bildliche Darstellung ermöglichen. Ein erheblicher Nachteil aufgrund der kurzen Halbwertszeiten der Liganden ist die zeitliche Begrenzung der Aufnahme. Hinzu kommt die massive Strahlenbelastung (Karnath und Thier 2006).

Mithilfe der strukturellen Bildgebung, zum Beispiel der Diffusions-Tensor-Morphometrie oder Läsionsanalyse, kann die Relevanz einer bestimmten Region für eine bestimmte Aufgabe dargestellt werden. Die DTI ist genau wie die fMRI eine röntgenstrahlenfreie Methode. Über die DTI werden indirekt orts aufgelöst die Richtungen der jeweiligen Axonbündel gemessen (Basser et al. 1994). Meist verlaufen die Axone der Neuronen parallel in Bündeln zueinander (Basser et al. 1994). Wasser diffundiert aufgrund mechanischer Behinderungen wie Myelinscheiden meist gerichtet entlang dieser Nervenfaserbündel und nicht quer zu ihnen (Basser et al. 1994). Somit ist die Diffusionsrichtung der Wassermoleküle ein guter Indikator für den Verlauf der Axonbündel und somit Grundlage der Messung in der DTI. Hierüber kann die anatomische Faserrichtung sehr gut dargestellt werden. Anhand der unterschiedlichen Richtungen werden Diffusionsellipsoide ermittelt. Ist der Diffusionsellipsoid kugelig, spricht dies gegen eine Gerichtetheit. Ist er hingegen zigarrenförmig, spricht das für eine Gerichtetheit (Basser et al. 1994). Aus mehreren diffusionsgewichteten Bildern (bis zu 60) wird ein Diffusionstensor errechnet und hierüber die

Aussage über die fraktionelle Anisotropie als Maß der Gerichtetheit getroffen. Das heißt: Wenn das Diffusionsellipsoid einer Zigarrenform entspricht, ist die fraktionelle Anisotropie sehr groß; dies lässt sich wiederum im jeweiligen Probandenkollektiv gut vergleichen. Damit ist die DTI als Methode in den kognitiven Neurowissenschaften kaum noch wegzudenken (Karnath und Thier 2006).

Eine weitere Möglichkeit zur funktionellen Darstellung neuronaler Netzwerke sind Stimulationsverfahren wie die direkte transkranielle Magnetstimulation (TMS). Hierbei wird über eine Spule ein starkes Magnetfeld erzeugt. Bringt man diese Spule in die Nähe der Schädeloberfläche, kann über das Magnetfeld ein geringer Stromfluss an der Gehirnoberfläche erzeugt werden und damit eine Erregung der Neuronen hervorrufen. Werden zum Beispiel Teile des Motorcortex gereizt, führt dies zu einer direkten motorischen Antwort des jeweils über das Areal repräsentierten Zielmuskels, zum Beispiel zum Zucken eines Fingers. Letztendlich kann man über die funktionelle Bildgebung zwar eine Aktivierung einer bestimmten Region zeigen. Jedoch ist die Relevanz dieser dargestellten Region im Rahmen der zugrunde gelegten Frage oder Aufgabe nicht bewiesen.

Als elektrophysiologische Verfahren sollen hier kurz die Elektroenzephalografie (EEG) und die Magnetenzephalografie (MEG) als Methode der kognitiven Neurowissenschaft erwähnt werden. Bei der EEG werden Spannungen im Mikrovoltbereich gemessen, welche über Elektroden detektiert werden, die an der Kopfhaut befestigt sind. Die gemessenen Spannungen entsprechen Membranpotenzialen der Postsynapse an den Dendriten, hauptsächlich der Pyramidenzellen (Karnath und Thier 2006). Großer Nachteil ist, dass nur Dendriten, welche senkrecht zur Cortex-Oberfläche stehen, erfasst werden können. Es kann keine ganzheitliche Gehirndarstellung erfolgen, ähnlich wie bei einigen strukturellen Bildgebungsverfahren, zum Beispiel der TMS (Karnath und Thier 2006).

In der kognitiven Neurowissenschaft stehen heute also unterschiedlichste Messmethoden für unterschiedliche Fragestellungen zur Verfügung, was in den letzten Jahren weiterführende Forschung an dem noch unverstandensten Organ ermöglicht hat: dem Gehirn.

1.1.4.1 Grundlagen funktionelle Magnetresonanztomografie (fMRI) – BOLD-Antwort

Die Magnetresonanztomografie (MRT) ist ein heute standardmäßig angewandtes nicht invasives Verfahren in der bildgebenden Diagnostik. Die Anfänge gehen auf eine Publikation aus März 1973 vom mittlerweile verstorbenen Chemiker Paul Christian Lauterbur

zurück. Mithilfe dieses Bildgebungsverfahrens gelingt die Darstellung der Verteilung des Wassers im Körper und damit insbesondere der weichen Gewebe – im Gegensatz zur konventionellen Röntgendiagnostik, bei der die Darstellung knöcherner Strukturen im Vordergrund steht. Damit ist die MRT heute aus der diagnostischen und interventionellen Medizin nicht mehr wegzudenken.

Grundlage zur Darstellung neuronaler Aktivität ist bei der funktionellen Magnetresonanztomografie die BOLD-Antwort (*blood oxygenation level-dependent* (BOLD)) (Kwong et al. 1992; Dechent und Frahm 2004) als Ausdruck stark hämodynamisch beanspruchter Hirnregionen. Es wird davon ausgegangen, dass die Regionen, welche besonders aktiv sind, auch stark durchblutet sein müssen (Kwong et al. 1992; Frahm et al. 1994; Dechent und Frahm 2004). Dabei führt der Aktivitätsgrad und der damit verbundene erhöhte Zellstoffwechsel zunächst zu einer höheren Konzentration von desoxygeniertem Hämoglobin (Sauerstoffverbrauch), kurz darauf jedoch zu einer erhöhten Durchblutung (höherer Blutfluss) und somit zu einer verringerten Konzentration des desoxygenierten Hämoglobins im Vergleich zum Ruhezustand. Im Umkehrschluss führt dies zu vermehrt sauerstoffreichem Blut, also oxygeniertem Hämoglobin (Frahm et al. 1994; Karnath und Thier 2006). Oxygeniertes Hämoglobin führt zu einem Signalanstieg, desoxygeniertes Hämoglobin hingegen zu einer Signalabschwächung (Dechent und Frahm 2004). Dabei muss berücksichtigt und in die Versuchsplanung integriert werden, dass das BOLD-Signal aufgrund der hämodynamisch bedingten Latenz von circa 500 Millisekunden (ungefähres Maximum, abhängig von der Stimuluslänge) leicht verspätet gemessen wird. Der Beginn der hämodynamischen Antwort und der damit verbundene Signalanstieg als Ausdruck aktiver Nervenzellen liegt bei 100–200 Millisekunden (Heeger und Ress 2002; Dechent und Frahm 2004; Worsley 2005). Dennoch wird von einer guten Übereinstimmung der Feldpotenziale, welche in aktiven Neuronenpopulationen gemessen werden können, und dem BOLD-Signal als indirektem Aktivitätsindikator der jeweiligen Neuronen, ausgegangen (Karnath und Thier 2006). Jedoch wird automatisch eine höhere Durchblutung und somit oxygeniertes Hämoglobin mit Aktivität und hierüber auch mit notwendiger Inanspruchnahme des jeweiligen Neuronenclusters für die jeweilige Aufgabe oder den jeweiligen Stimulus gleichgesetzt (Heeger und Ress 2002; Dechent und Frahm 2004; Worsley 2005). Großer Vorteil der fMRI ist die ganzheitliche Betrachtungsmöglichkeit des Gehirns. Ebenso ist der Faktor Zeit zur Durchführung der

Messreihen nicht zu unterschätzen. Je länger die Untersuchungszeit, desto mehr ist mit dem Auftreten von Artefakten zu rechnen, zum Beispiel das nicht vollständig ruhige Liegen und somit Kopfmithbewegungen. Über die Jahre sind deswegen sehr schnelle Messesequenzen wie die FLASH-Sequenz (*Fast Low Angle Shot*) und die EPI-Sequenz (*Echo Planar Imaging*) entwickelt worden. Mithilfe der EPI-Sequenz ist ein Echtzeitscan des gesamten Gehirns innerhalb von ein bis zwei Sekunden möglich (Stehling et al. 1991), jedoch mit dem Nachteil einer schlechteren räumlichen Auflösung, vor allem in tiefliegenden Teilen des Temporallappens und des orbitofrontalen Cortex, in denen es zu Auslöschungen kommt (Karnath und Thier 2006). Entscheidend ist zudem das Signal-Rausch-Verhältniss bei fMRI-Studien. Je kleiner das zu erwartende Signal, desto kleiner ist das Signal-Rausch-Verhalten und desto größer muss das zu untersuchende Probandenkollektiv gewählt oder die Wiederholungen der Stimuli, welche das jeweilige Aktivierungssignal der Nervenzellen hervorrufen, erhöht werden.

Ein großes Problem in der Datenanalyse sind die Bewegungen des Probandens, welche zum Teil gewollt (Drücken eines Knopfes, *finger tapping*) und zum Teil ungewollt sind. So kommt es bei jedem Atemzug und Herzschlag zu einer unwillkürlichen Mitbewegung des Kopfes (Karnath und Thier 2006). Gleichzeitig kann man sich vorstellen, dass die Untersuchung von zum Beispiel Parkinson-Patienten, welche unter einem unwillkürlichen krankheitsbedingten Tremor leiden, oder auch die Untersuchung von Kindern mit großen Schwierigkeiten verbunden sind. Die Folge sind Signalveränderungen, welche man insbesondere in den Übergängen findet, bei denen sich die Gewebestruktur ändert (Wasser/Hirnparenchym), zum Beispiel im Bereich der Ventrikel (Karnath und Thier 2006). Um diese Signalveränderungen zu verringern, werden die Bildsequenzen wiederholt und gleichzeitig Bewegungskorrekturprogramme angewendet. Um im Endeffekt die untersuchten Probandengehirne vergleichen zu können, braucht man eine Bezugsgröße. Hierfür existiert ein sogenanntes Standardgehirn. Dies ist das Ergebnis einer anatomischen Darstellung eines Gehirns, gemittelt aus 305 individuellen Gehirnen (Referenzgehirn, bereitgestellt vom Montreal Neurological Institute (Mazziotta et al. 2001)). Für die räumliche Überführung der individuellen Gehirne in eben dieses Standardgehirn existieren verschiedene Algorithmen, welche von den jeweiligen Analysedatenbanken (z. B. FSL) bereitgestellt werden. Dabei werden zum Ausgleich der interindividuellen Unterschiede die einzelnen Volumenelemente

(= Voxel = *volumetric pixel*) der Individualgehirne in dreidimensionaler Richtung gezerrt und auch gestaucht, was man als räumliche Glättung bezeichnet (Karnath und Thier 2006).

1.1.5 Funktionelle Konnektivitätsanalysen – Psycho-Physiologische Interaktion (PPI)

Bei der Datenanalyse der fMRI stehen verschiedene Möglichkeiten zur Verfügung. Wie in Kapitel 2.2.5 beschrieben, werden in dieser Studie alle funktionellen Analysen mithilfe der FMRI-Software-Datenbank (= FSL = *FMRI Software Library*; siehe www.fmrib.ox.ac.uk) (Smith et al. 2004; Woolrich et al. 2009; Jenkinson et al. 2012) berechnet. Da in der funktionellen fMRI-Bildgebung die Aktivitäten der Neurone bei der durch die Probanden durchgeführten Aufgabe immer über eine bestimmte Zeit erfasst werden, sind sogenannte Kopplungs- oder Konnektivitätsanalysen möglich. Es ist möglich, Kopplungsanalysen in Korrelation einer bestimmten kognitiven Aufgabe zu ermitteln. Das heißt, es werden nicht nur die Kopplung der aktiven Hirnareale über die Zeit ermittelt, sondern es wird zusätzlich die Korrelation in Abhängigkeit zur kognitiven Aufgabe in den jeweiligen Kontext gestellt. Wird der Einfluss einer Gehirnregion auf eine andere Gehirnregion in Abhängigkeit der kognitiven Variable ermittelt wie in diesem Experiment der Aufmerksamkeit wird von einer sogenannten Psycho-Physiologischen Interaktion als Korrelationsanalyse gesprochen (Friston et al. 1997; Karnath und Thier 2006).

Dabei wird das allgemeine lineare Modell

1. um einen physiologischen Regressor (Zeitverlauf der hämodynamischen Aktivität in der Ausgangsstruktur der Konnektivitätsanalyse, in dieser Studie die SN) und
 2. um einen Regressor, der die Interaktion zwischen physiologischen und psychologischen Regressor (die präsentierten Stimuli der jeweiligen Aufgabe) modelliert,
- ergänzt. Der PPI-Regressor ist somit das Produkt aus dem Zeitverlauf des physiologischen Regressors (Zeitverlauf in der zuvor festgelegten Ausgangsstruktur), welcher nicht gefaltet wird (*unconvolved*), und dem gefalteten psychologischen Regressor (präsentierter Stimulus, *convolved hemodynamic response*). Der PPI-Regressor wird als Interaktionsterm definiert und gibt an, inwieweit die Interaktion der Ausgangsstruktur (in diesem Experiment der SN) mit anderen Hirnregionen in Abhängigkeit, also in Korrelation zum psychologischen Regressor (präsentierter Stimulus, in diesem Experiment z. B. dem *cue*) steht. Somit beinhaltet die Korrelationsanalyse der PPI drei Regressoren, welche nach vorge-schalteten Analysen erneut im neu definierten Analysedesign berechnet werden. Der psy-

chologische Regressor wird *dummy*-kodiert, das heißt: -1 für nicht vorhandene Korrelation und $+1$ für vorhandene Korrelation (Karnath und Thier 2006).

1.1.6 Redeflussstörung Stottern – Anwendung und Ausblick

Zusammenfassend kann gesagt werden: Das Sprechen und dabei insbesondere die motorische Kontrolle des Sprechens ist ein sehr komplexes Thema im Bereich der kognitiven Neurowissenschaften. Funktionelle Konnektivitätsanalysen sollen weiterhelfen, um insbesondere die Rolle der Basalganglien bei persistierendem idiopathischem Stottern besser zu verstehen. Wir haben uns gefragt, mit welchen Regionen die SN bei persistierendem idiopathischem Stottern in Vorbereitung einer motorischen Reaktion interagiert (funktionelle Konnektivität) und ob dabei Veränderungen im Vergleich mit nicht stotternden Erwachsenen zu sehen sind.

Mithilfe des CPT-Paradigmas (Lütcke et al. 2008) ist es möglich gewesen, diesem Ansatz nachzugehen. Das CPT-Paradigma ist ein Paradigma, welches mit einem Achtungssignal ein Bereitschaftspotenzial erzeugt, das in erster Linie einer Aktivitätsmessung im Motorcortex beziehungsweise supplementärmotorischen Arealen (SMA) als Planung der motorischen Antwort entspricht (Lütcke et al. 2008) und gleichzeitig zu einer zuverlässigen Aktivierung in den Basalganglien und insbesondere der SN führt.

In der Zukunft sind weiterführende Analysen denkbar. Über das damit verbundene verbesserte Verständnis können Therapiemethoden für das persistierende idiopathische Stottern abgeleitet werden, insbesondere vor dem Hintergrund, dass das persistierende idiopathische Stottern mit einem Vorkommen von knapp 1 % ein häufiges Krankheitsbild darstellt. Nur über ein klares Wissen über die Zusammenhänge werden Modulationen außerhalb einer medikamentösen Therapie denkbar sein. Über weiterführende Forschung wird eine bessere Modulation dieses hochsensiblen Systems denkbar sein. Ein verbessertes Verständnis und die Kenntnis über die genauen Interaktionen, die Netzwerkorganisationen und deren funktionelle Konnektivität – also auch zeitliche Koordinationen –, was alles für ein flüssiges Sprechen unabdingbar zu sein scheint, lassen weiterführende Therapiegedanken zu.

1.1.6.1 Medikamentöse Therapieansätze

Ausdruck einer veränderten Dopamin-Regulation, -Konzentration oder -Rezeptorverteilung ist die medikamentöse Dopaminrezeptorblockade, über welche es zu einer

verbesserten Sprechflüssigkeit kommt (Wu et al. 1997). Durch die Gabe von Levodopa als Vorläufermolekül des Dopamins wird eine Verschlechterung der Sprechflüssigkeit erzeugt (Anderson et al. 1999). Hingegen führt die Gabe von Dopaminrezeptorantagonisten wie Risperidon, Olanzapin oder Haloperidol zu einer Verbesserung des flüssigen Sprechens (Lavid et al. 1999; Maguire et al. 2004). Diese Art der pharmakologischen Modulation ist mit starken Nebenwirkungen behaftet (Maguire et al. 2004) und aktuell als Teil der in der Stottertherapie eingesetzten Mittel oder Varianten in der Diskussion (Bothe et al. 2006; Meline und Harn 2008; Boyd et al. 2011). Dabei ist die Richtungsabhängigkeit des Dopamineffekts bei neurogenem oder idiopathischem Stottern ähnlich (Goberman und Blomgren 2003). Bei der dopaminsubstituierenden Therapie des M. Parkinson wird neurogenes Stottern hervorgerufen. Im Gegenzug wird bei einer Blockade von Dopamin über Dopaminrezeptorantagonisten die parkinsonähnliche verwaschene Sprache hervorgerufen (Goberman und Blomgren 2003).

Aktivität in der Substantia nigra korreliert negativ mit der Stotterschwere. Das heißt: Je höher die Stotterschwere, desto weniger Aktivität zeigt die SN (Giraud 2008). Wenn die SN als dopaminsynthetisierende Struktur verstanden wird und gleichzeitig davon ausgegangen wird, dass Stottern mit einem scheinbar hyperdopaminergen Zustand vergesellschaftet ist, liegt es nahe zu vermuten: Je mehr Aktivität die SN zeigt, desto höher wäre unter Umständen die Dopaminkonzentration und desto größer die Stotterschwere.

1.2 Ziele dieser Arbeit

1.2.1 Motivation und Untersuchungsziel

Flüssiges Sprechen ist eine einzigartige menschliche Fähigkeit. Beim idiopathischen Stottern ist die Fähigkeit, flüssige Sprechbewegungen zu initiieren oder zu beenden, sporadisch gestört (Metzger et al. 2018). Wie bereits erwähnt wird angenommen, dass Stottern mit einer Störung der Basalganglien zusammenhängt (Alm 2004; Guenther 2016). Die Basalganglien sind subkortikale Kerngebiete, die wesentlich zur Strukturierung und Organisation von Bewegungsabläufen beitragen.

Die Substantia nigra (SN) ist ein zentrales Steuerelement der Basalganglien und des motorischen Netzwerks sowie Hauptproduktionsort des Neurotransmitters Dopamin.

Mithilfe dieser Studie sollte herausgefunden werden, ob die SN mit anderen sprechrelevanten kortikalen Strukturen als Ausdruck einer gestörten Netzwerkorganisation bezie-

hungsweise motorischer Dysfunktion des neuronalen dopaminergen Netzwerkes bei persistierendem idiopathischem Stottern im Vergleich zu sprechgesunden Kontrollen verändert interagiert. Grundlage für diese Überlegung sind der veränderte Dopamin-Gehalt (wie o. g.: veränderte Dopaminrezeptorpopulation (Steigerung des 6-FDOPA-Rezeptors)) und das damit verbundene hyperdopaminerge System (Wu et al. 1997).

Ein Bezug zueinander und die Gegenläufigkeit zu Patienten, welche unter der Parkinson-Krankheit leiden, liegen nah, wobei es bei Parkinson-Patienten aufgrund des frühzeitigen Zelluntergangs im Bereich der Substantia nigra und dem daraus resultierenden dopaminergen Mangel zu typischen motorischen Ausfällen kommt.

Für die Studie wurden stotternde Personen und sprechgesunde Kontrollpersonen im Magnetresonanztomografen untersucht. Mithilfe einer funktionellen Konnektivitätsanalyse sollten die koordinativen, integrativen und regulativen Funktionen der SN in motorische Regelkreise beim idiopathischen Stottern untersucht werden mit dem Ziel, ein besseres Verständnis der Pathogenese des idiopathischen Stotterns auf neuronaler Ebene zu gewinnen.

1.2.2 Hypothesen und Fragestellungen

Die Kernfrage dieser Arbeit ist, ob sich bei Patienten mit persistierendem idiopathischem Stottern funktionelle Konnektivitätsunterschiede im Bereich der Basalganglien zeigen lassen.

Über die Darstellung der Substantia nigra zu unterschiedlichen Momenten im Rahmen des jeweiligen Aufgabenbereichs (siehe Kapitel 2.2.2) ergeben sich unterschiedliche Kontrastierungsmöglichkeiten. Unser Hauptinteresse gilt den funktionellen Aktivierungen im Bereich der SN während der Vorbereitungsphase einer motorischen Reaktion. Das Achtungs- beziehungsweise Aufmerksamkeitssignal stellt in diesem Test das „O“ („cue“ als Hinweisreiz) dar. Hieraus resultieren die folgenden Fragestellungen und Hypothesen.

Frage 1: Zeigen stotternde Probanden eine veränderte Aktivierung während der Vorbereitungsphase einer motorischen Reaktion im Reaktionskonflikt (*Go/NoGo*)?

Dazu wurde das generelle Aktivitätsmuster während der Vorbereitung der motorischen Aufgabe (wir nennen es aufmerksamkeitsassoziiertes Netzwerk vor einer erwarteten motorischen Antwort) spezifisch durch das Achtungssignal *cue* (Hinweisreiz) induziert sowie

zwischen stotternden Probanden und nicht stotternden Kontrollprobanden sodann im Gruppenunterschied verglichen (siehe 3.2.2).

Hypothese 1: Stotternde Probanden zeigen eine überhöhte Aktivierung während der Vorbereitung einer motorischen Aufgabe (gesteuert über die SN), welche in dieser Studie entsprechend über das Achtungssignal, also über den Hinweisreiz *cue*, erzielt worden ist. Es werden überhöhte Aktivierungen im Bereich des primärmotorischen Cortex (M1; Gyrus präcentralis), des prämotorischen und supplementärmotorischen Cortex (SMA) sowie in Bereichen des frontalen Cortex gezeigt. Gleichzeitig ist mit Unterschieden im Bereich der Inselrinde sowie des Cerebellums zu rechnen (Brown et al. 2005).

Frage 2: Zeigen stotternde Probanden eine veränderte funktionelle Konnektivität der Substantia nigra während der Vorbereitungsphase einer motorischen Reaktion im Reaktionskonflikt (*Go/NoGo*)?

Um diese Frage zu beantworten, erfolgte eine Konnektivitätsanalyse (Psychophysiologische Interaktion, siehe Kapitel 1.1.5), ebenfalls spezifisch für die Aktivitäten während der aufgabeninduzierten Vorbereitungsphase. Dabei wurde die Interaktion der SN mit kortikalen und subkortikalen Regionen des Gehirns bei den Probanden untersucht und die Ergebnisse der beiden Gruppen miteinander verglichen.

Hypothese 2: Stotternde Probanden zeigen eine veränderte funktionelle Konnektivität zu kortikalen oder subkortikalen Strukturen während der Vorbereitungsphase einer motorischen Reaktion. Insbesondere wird eine überhöhte Korrelation/Interaktion mit dem Motorcortex (M1, primärmotorischer Cortex), prämotorischen und supplementärmotorischen Arealen (SMA) sowie zu links-inferioren-frontalen und ventro-frontalen prämotorischen Regionen erwartet.

In früheren Studien ist eine abweichende funktionelle Konnektivität zwischen den Basalganglien und kortikalen Strukturen bei persistierenden idiopathischen Stottern (Lu et al. 2009; Lu et al. 2010a; Lu et al. 2010b; Chang und Zhu 2013) gesehen worden. Auch eine abweichende strukturelle Konnektivität zwischen den Basalganglien und kortikalen beziehungsweise subkortikalen Strukturen (Watkins et al. 2008; Connally et al. 2014; Chang et al. 2015) wird beschrieben. Aktivität in der SN ist negativ mit der Stotterschwere

korreliert. Das heißt: Je geringer die Stotterschwere, desto weniger Aktivität zeigt die SN (Giraud 2008).

Frage 3: Zeigen stotternde Probanden ein abweichendes Verhalten im Hinblick auf die Reaktionszeiten im CPT?

Hierfür wurden parallel zur Datenerhebung die Reaktionszeiten, gemessen in ms, bis zur Durchführung der motorischen Reaktion (Betätigung des Reaktionsknopfes über die *button box*) der jeweiligen Studienteilnehmer erfasst.

Hypothese 3: Stotternde Probanden zeigen im Vergleich zu nicht stotternden Kontrollprobanden eine verlangsamte Reaktionsgeschwindigkeit bis zur Durchführung der geforderten motorischen Reaktion.

2. Material und Methoden

2.1 Allgemeine Informationen zur Studie

Die Studie wurde in der Biomedizinischen NMR Forschungs GmbH (BiomedNMR) am Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie (MPI-BPC) in Göttingen durchgeführt. Leiter der Studie waren Prof. Dr. J. Frahm (Geschäftsführer der Biomedizinischen NMR, MPI-BPC), Prof. Dr. med. W. Paulus (Direktor der Klinik für Klinische Neurophysiologie der Universitätsmedizin Göttingen) und Prof. Dr. med. M. Sommer (Geschäftsführender Oberarzt der Klinik für Klinische Neurophysiologie der Universitätsmedizin Göttingen). Durchgeführt wurde die Studie von Dr. med. Tibor Auer (MRC Cognition and Brain Sciences Unit, Cambridge, UK), Dr. rer. nat. Nicole Neef (Max-Planck-Institut für Kognitions- und Neurowissenschaften, Leipzig) und cand. med. F. Luise Metzger. Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Universitätsmedizin Göttingen (Ifd. Nr.: 24/11/09, Deklaration von Helsinki, Revision 2008) genehmigt. Alle Versuchspersonen wurden über Ziel und Verlauf der Studie sowie mögliche Risiken bei der MRT-Messung aufgeklärt, gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der Studie und erhielten eine finanzielle Aufwandsentschädigung von 10 €/Stunde.

2.1.1 Aufbau der Studie

Die vorliegende Studie besteht aus zwei Teilen (Experiment 1 und 2). Der in Abbildung 2.1.1-1 dargestellte Rekrutierungsbaum illustriert für die beiden untersuchten Gruppen (stotternde Probanden/nicht stotternde Kontrollprobanden), wie viele Teilnehmer an den jeweiligen Experimenten beteiligt gewesen sind. Die Daten für Experiment 1 lagen von 23 Personen bereits vor Beginn der Datenerhebung zu dieser Doktorarbeit vor. Diese Daten wurden im Zeitraum von Nov. 2009 bis Feb. 2011 erhoben. Um die Gruppengröße und somit die statistische Power zu erhöhen, wurden von Jun. 2012 bis Jul. 2012 12 weitere Probanden rekrutiert. Von den neu rekrutierten Teilnehmern nahmen alle auch an Experiment 2 (2.3.1) teil, zwei davon ausschließlich an Experiment 2. Experiment 2 ist eine interne Kontrolle der Ergebnisse aus Experiment 1 mit verfeinerter Untersuchungs- und Analysetechnik. Details dazu sind unter 2.3.5.1 aufgeführt. Insgesamt beteiligten sich 35 gesunde, rechtshändige, deutschsprachige Erwachsene an dieser Studie. Schlussendlich flossen die Daten von 28 Teilnehmern in die im Folgenden beschriebenen Analysen ein, 27 im Experiment 1 und neun im Experiment 2. Insgesamt wurden sieben Probanden aus-

geschlossen. Bei dem bereits vorliegenden Datensatz mussten vier Teilnehmer aufgrund mangelnder Mitarbeit, Linkshändigkeit, neu erkannten morphologischen Auffälligkeiten beziehungsweise einem defekten *logfile* als Grundlage der funktionellen Analysen ausgeschlossen werden. Zwei neu rekrutierte Teilnehmer wurden aufgrund mangelnder Mitarbeit beziehungsweise eines zu großen Kopfumfangs für die Kopfspule des MRTs ausgeschlossen. Ein neu rekrutierter Proband galt der Pilotmessung. Die Rekrutierung der stotternden Teilnehmer erfolgte über die Selbsthilfegruppen stotternder Menschen in Göttingen und Münster sowie über die Kasseler Stottertherapie (www.kasseler-stottertherapie.de). Die Rekrutierung der nicht stotternden Teilnehmer erfolgte über Aushänge am Schwarzen Brett der Universitätsmedizin sowie über die Abteilung für Klinische Neurophysiologie Göttingen. Alle stotternden Probanden hatten bereits mindestens eine Stottertherapie erfahren. Die dabei durchgeführten Therapiemethoden, der Therapiezeitpunkt (Kindheit vs. Erwachsenenalter) und auch die Häufigkeit der Therapien waren in der Gruppe sehr unterschiedlich, sodass dieser Faktor nicht als Co-Variable in den Analysen berücksichtigt wurde. Zwei der stotternden Teilnehmer befanden sich während der Datenerhebung in einer laufenden Therapie.

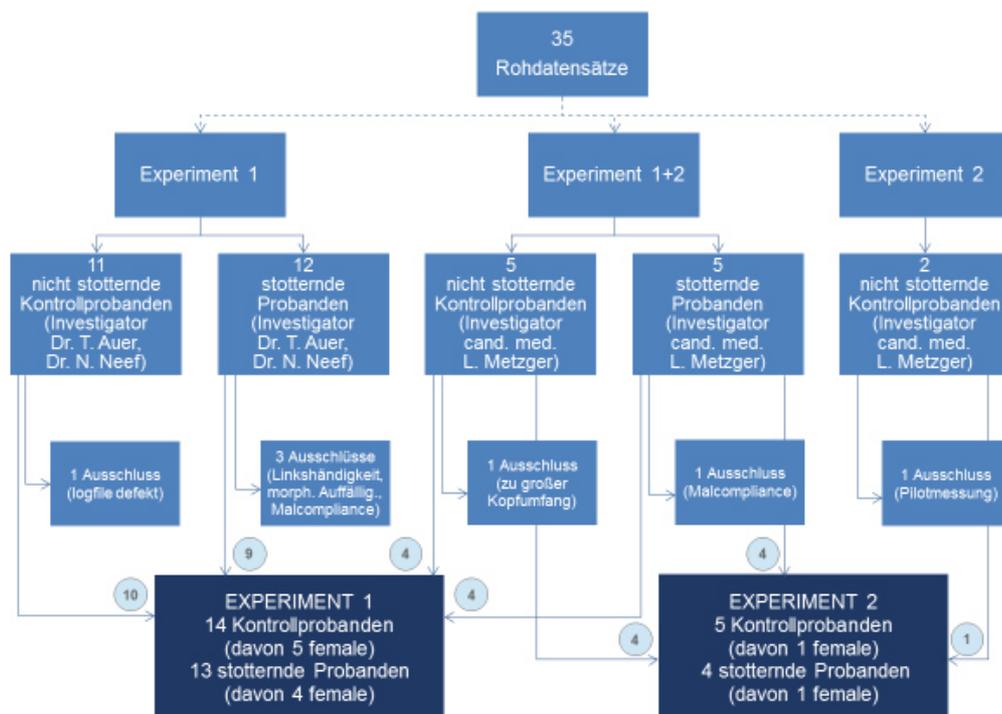


Abbildung 2.1.1-1: Probandenkollektiv

2.2 Experiment 1 – Hirnkorrelate des *Continuous Performance Test* bei Erwachsenen mit Stottern, gemessen mit der 12-Kanal-Spule

2.2.1 Studienteilnehmer Experiment 1

Insgesamt wurden die Datensätze von 27 gesunden mit Ausschluss neurologischer, hirn-morphologischer oder internistischer Vorerkrankungen (siehe 6.1.3, 6.1.4), rechtshändigen (siehe 6.3), deutschsprachigen (mit Ausnahme eines stotternden Teilnehmers mit ungarischer Muttersprache und einem stotternden Teilnehmer mit bilingualer Sprachprägung deutsch/türkisch) Erwachsenen in der Analyse berücksichtigt.

Davon waren 13 stotternde Probanden (vier weibliche, neun männliche, Durchschnittsalter $29,8 \pm SD 8,56$) und 14 nicht stotternde Kontrollprobanden (fünf weibliche, neun männliche, Durchschnittsalter von $27,4 \pm SD 6,01$). Zusätzlich wurden die beiden untersuchten Gruppen nach dem Bildungsgrad (Punktescore – Bildung siehe 6.4) parallelisiert. Tabelle 2.2.1-1 beinhaltet die charakteristischen Merkmale der Versuchsgruppen, kontrolliert für Alter, Geschlecht, Händigkeit, Bildung sowie die Sprechflüssigkeit (siehe 6.1.1 mit Tabelle A1-6.1.1-1 und 2.4.2). Keiner der stotternden Probanden befand sich zum Zeitpunkt der Studie unter pharmakologischer Stottertherapie. Insgesamt befand sich keiner des Gesamtkollektivs unter medikamentösen Einfluss.

Tabelle 2.2.1-1: Studienteilnehmer Experiment 1

	Stotternde Probanden	Kontroll- probanden	p-Wert
<i>N</i>	13	14	-
Alter in Jahren (<i>M</i> ± <i>SD</i>)	29,8 ± 8,6	27,4 ± 6,0	0,409 ^t
Geschlecht (männlich/weiblich)	9/4	9/5	0,847 ^c
Händigkeit LQ (<i>Median</i> [<i>min-max</i>])	100,0 [77 - 100]	92,5 [60 - 100]	0,458 ^u
Bildung (<i>Median</i> [<i>min-max</i>])	5 [2 - 6]	4 [2 - 6]	0,257 ^m
% gestotterte Silben (<i>Median</i> [<i>min-max</i>])	4,3 [3,1-62,4]	0,2 [0,1-0,9]	<0,001 ^u
lesen	3,2 [1,5-69,4]	0,3 [0,0-1,0]	<0,001 ^u
spontan	6,4 [3,0-55,5]	0,2 [0,0-0,8]	<0,001 ^u
SSI-4 gesamt (<i>Median</i> [<i>min-max</i>])	25 [16-48]	-	-

Abkürzungen: N – Anzahl; M – Gruppenmittelwert; SD – Standardabweichung; LQ-Lateralitätsquotient (LQ); ^tT-Test; ^uMann-Whitney-U-Test; ^mMedian-Test; ^cChi-Square-Test; SSI – *Stuttering Severity Index*, vierte Version; % gestotterte Silben \triangleq gestotterte Silben pro 100 Silben

2.2.2 CPT 1 – Genereller Aufmerksamkeitstest

Während der funktionellen Messsequenz wurde ein *Continuous Performance Test* (CPT), ein genereller Aufmerksamkeitstest nach Vorlage der Veröffentlichung Lütcke et al. (2008), von den Versuchsteilnehmern durchgeführt. Grundlage hierfür war die Präsentation von drei Buchstaben: „O“ „X“ „H“. Die Buchstabenabfolge erfolgte in einer zufälligen Reihenfolge, randomisiert auf die Teilnehmer mit streng festgelegter Anzahl der im Weiteren beschriebenen Buchstabenkombinationen. Hauptkombinationen waren O-X respektive O-H, Ruhekombinationen X-X/H-X beziehungsweise H-H/H-X. Die Teilnehmer waren dazu angehalten, bei der Buchstabenkombination O (*cue* als Hinweisreiz), gefolgt von einem X (*target* als Zielreiz) so schnell wie möglich über eine *button box* einen Reaktionsknopf zu betätigen (O-X $\hat{=}$ cue-target). Die Probanden erhielten im Vorfeld die Instruktion, den Reaktionskopf mit dem rechten Daumen beziehungsweise Zeigefinger zu bedienen. Der Buchstabe O diene als Achtungs- beziehungsweise Aufmerksamkeitssignal und sollte die Probanden auf eine möglicherweise folgende motorische Reaktion (Drücken des Reaktionsknopfes) vorbereiten. Der Buchstabe H (*distractor* als Ablenkreiz) diene als Störgröße. So wurde bei der Kombination O-H (cue-distractor) keine motorische Reaktion gefordert. Hierüber wurde den Probanden die Unwichtigkeit jedes anderen Buchstabens außer dem *target* (Zielreiz) nach einem *cue* (Hinweisreiz) verdeutlicht, was wiederum eine Fokussierung auf die Hauptkombination *cue-target* zur Folge hatte. Zusätzlich wurden zwei Ruhekombinationen präsentiert, bestehend aus einem *uncued-X* (= *nontarget*) (X-X/H-X) beziehungsweise *uncued-H* (H-H/X-H).

Pro Durchlauf, bestehend aus 80 visuellen Stimuli, wurden die beiden Hauptkombinationen *cue-target* (= *GO*-Antwort) und *cue-distractor* (= *NoGO*-Antwort) je 16-mal präsentiert, was einer Wahrscheinlichkeit von je 20 % entspricht. Die beiden Ruhekombinationen wurden pro Durchlauf je 8-mal präsentiert, was einer Wahrscheinlichkeit von 10 % entspricht. Dabei erfolgte die Auswahl aus den zwei *nontarget*-Möglichkeiten und aus den zwei *uncued-H*-Varianten zufällig.

Über das Betätigen des Reaktionsknopfes der *button box* konnten die Reaktionszeiten für die *GO*-Antworten der einzelnen Probanden protokolliert werden. Zusätzlich wurden fälschliche Betätigungen (*false alarm*) beziehungsweise das Auslassen einer geforderten motorischen Antwort (*omission*) erfasst. Hierüber ergab sich eine Kontrolle über die Mit-

arbeit während der funktionellen Messung. Eine Zusammenfassung findet sich in den Tabellen A8-6.6.1-1 und A9-6.6.2-1.

Alle Stimuli wurden mit schwarzer Schrift auf weißem Hintergrund gezeigt. Oberhalb und unterhalb des Buchstabens befanden sich vertikale Balken, welche eine Fixierung des Blicks auf das Zentrum bewirkten. Gleichzeitig folgte jedem Stimulus ein sogenanntes Ruhekreuz, bestehend aus nur diesen vertikalen Balken mit leerem Zentrum. Bei den neu rekrutierten Teilnehmern wurden weiße Buchstaben auf schwarzem Hintergrund verwendet. Zwischen dem Beginn der Präsentation eines Buchstabens und dem Beginn des darauffolgenden lag eine Zeit von sechs Sekunden, entsprechend drei *time of repetition* (TR) (eine TR à 2000 ms), die Stimulusdauer betrug 250 ms. Es ergibt sich somit ein Interstimulus-Intervall (ISI) von 5750 ms (Lütcke et al. 2008).

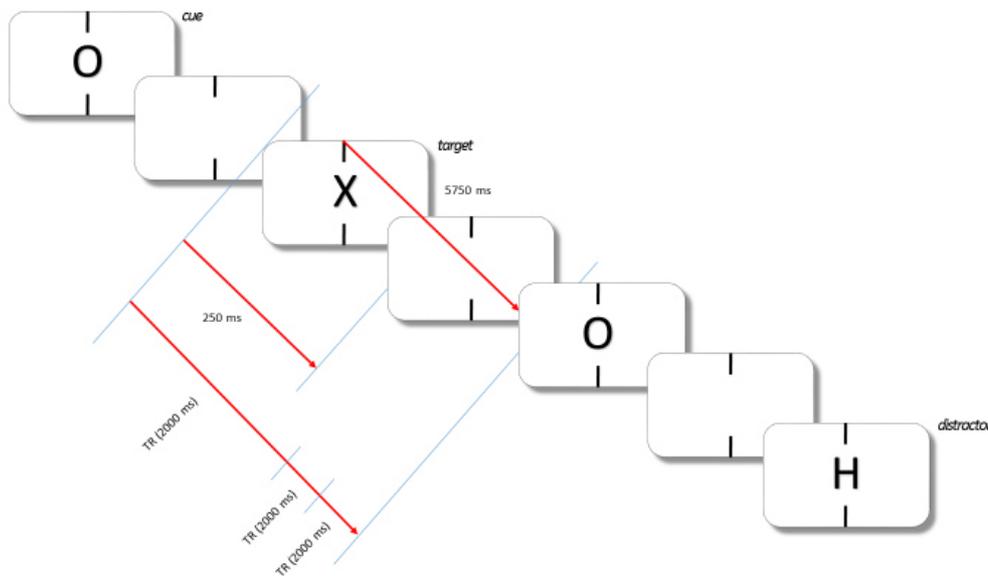


Abbildung 2.2.2-1: Schematische Darstellung des *Continuous Performance Test* (CPT)

CPT-Paradigma mit zeitlicher Abfolge. Stimuluslänge (250 ms), Interstimulus-Intervall (5750 ms), ganze Bildfolge von Beginn des ersten Stimulus bis Beginn des zweiten Stimulus ($3 \times TR \cong 3 \times 2000 \text{ ms}$)

2.2.3 Ablauf des Experiments

Von allen Studienteilnehmern wurde vor der jeweiligen MRT-Messung eine Sprechprobe mittels einer Videoaufzeichnung aufgezeichnet. Sie diente der Einschätzung der Sprechflüssigkeit und konnte somit zur Einschätzung der Stotterschwere verwendet werden (Riley et al. 2004; Sandrieser 2008). Die Versuchsteilnehmer waren dazu angehalten,

einen Text (siehe 6.2.1) laut und so flüssig wie möglich vorzulesen. Dem folgten drei standardisierte Fragen zur Testung der freien Sprachproduktion (siehe 6.2.2). Nach der Videoaufzeichnung folgte die MRT-Messung. Die Versuchsteilnehmer wurden in Rückenlage auf dem MRT-Tisch positioniert. Zur Schallisolierung wurden Ohrstöpsel (SNR 37dB) (SNR = *single number rating*) verwendet. Zusätzlich wurde der Kopf mittels Schaumstoffkeilen in der Spule leicht fixiert, was eine weitere Schalldämpfung (sowie Polsterung des Kopfes) bewirkte. Gleichzeitig diente diese leichte Fixierung zur Reduktion des Bewegungsausmaßes, was Bewegungsartefakte während der Messungen einschränkte. Vor der funktionellen Messung wurde eine anatomische, T1-gewichtete Messung von ca. zehn Minuten Dauer durchgeführt. In dieser Zeit konnten die Versuchspersonen die Augen schließen oder einen Stummfilm schauen. Über eine MR-kompatible LCD-Brille wurden die visuellen Stimuli des CPT mittels Presentation-Software (Version 10.3, Neurobehavioral Systems, Albany, CA, USA) (Resonance Technology, Northridge, CA, USA) präsentiert. Die anschließende funktionelle Messung bestand aus vier Messblöcken (Durchläufen) von je ca. acht Minuten Dauer (488 Sekunden). Die hierfür durchzuführende Aufgabe findet sich unter 2.2.2 ausführlich erklärt (80 visuelle Stimuli pro Durchlauf, vier unterschiedliche Kombinationsmuster, wobei die zwei Hauptkombinationen je 16-mal wiederholt worden sind und die zwei Ruhekombinationen je achtmal). Alle Versuchsteilnehmer hatten die Möglichkeit, nach Ende eines Durchlaufs eine Ruhephase einzulegen oder direkt mit dem nächsten Durchlauf zu starten. Vor den Messungen wurde die Aufgabe mit den Teilnehmern am PC im Übungsmodus trainiert. Während der gesamten Messung fand eine Überwachung per Kontrollbildschirm statt. Die Messzeit für die vier funktionellen Messungen betrug circa 40 Minuten. Insgesamt betrug die Messzeit circa 90 Minuten, entsprechend der durchgeführten Ruhephasen, der *motion correction* und der EPI-Sequenz.

2.2.4 Datenerhebung mittels Magnetresonanztomografie

Alle Messungen wurden mit einem 3-Tesla (T)-MRT-Scanner (Magnetom TIM Trio, Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland) durchgeführt. Gemessen wurde mit einer 12-Kanal-Kopfspule für Hochfrequenzsignale, die Dauer betrug insgesamt circa 90 Minuten. Zunächst erfolgte die Aufzeichnung des anatomischen Datensatzes. Für die Aufzeichnung des anatomischen Datensatzes wurde eine T1-gewichtete, *non-selective inversion recovery* 3D Turbo-FLASH-Sequenz (TR = 2530 ms, TE = 3.65 ms, flip angle = 7°, TI = 1100 ms) mit einer isotropen Auflösung von 1,3 mm³ genutzt. Die Dauer des anatomischen

Datensatzes betrug ca. zehn Minuten. Hiernach folgte die funktionelle Messesequenz. Für die Aufzeichnung der funktionellen Daten wurde eine Gradient-Echo-Planar-Imaging-Sequenz (EPI) (TR = 2000 ms, TE = 36 ms, flip angle = 70°, 244 Volumen pro Durchlauf) mit einer Voxel-Dimension von 2 x 2 x 4 mm³ genutzt (generierte Matrix 96 x 96, 7/8-Fourier-Richtungstaktschrift, Bandbreite 1336 Hz/Pixel, Echo-Rastermaß 0,81 ms). Mit 22 axial orientierten Schichten (AC-PC-Ausrichtung, Schichtdicke 4 mm, keine *gaps*) wurde ein Sichtfeld (*field of view*) von 192 mm abgedeckt (Stehling et al. 1991; Frahm et al. 1992; Ogawa et al. 1992). Die Dauer der funktionellen Messesequenz betrug 32 min und 32 sec (4 x 8 min 8 sec = 488 sec). Parallel zur Messung wurde eine von Siemens zur Verfügung gestellte Bewegungskorrektur auf die einzelnen Volumen angewendet. Diese bewegungskorrigierten Daten wurden in den weiteren Analysen verwendet. Zur Registrierungserleichterung des funktionellen Datensatzes auf den anatomischen Datensatz wurde am Ende der funktionellen Messesequenz ein zusätzliches EPI-Volumen vom gesamten Gehirn in derselben Orientierung (axial, AC-PC) und mit derselben Auflösung (1,3 mm³) aufgenommen (TR = 7210 ms, TE = 36 ms, flip angle = 70°, 36 Schichten).

2.2.5 Statistische Analyse der funktionellen MRT-Daten

Die gewonnenen Rohdaten mussten zunächst für die weiterführenden Analysen vorbereitet werden. In einem ersten Schritt erfolgte eine Registrierung (*spatial transformation*) zwischen der EPI-Sequenz und der T1-gewichteten Aufnahme (*coregistration* in SPM). Zusätzlich zwischen der T1-gewichteten Aufnahme und dem MNI-*template* (*normalization* in SPM). Mithilfe dieser zwei Registrierungen war eine Registrierung der EPI-Sequenz auf das MNI-*template* möglich (*normalization*). Mit dem Ziel der verbesserten Darstellung und Verminderung überflüssiger Signale wurde über das *brain extraction tool* der knöchernen Schädel des anatomischen Datensatzes entfernt, sodass isoliert das Gehirn analysiert werden konnte (Smith 2002). Alle funktionellen Analysen wurden mithilfe der FMRIB-Software-Datenbank (FSL; www.fmrib.ox.ac.uk) (Smith et al. 2004; Woolrich et al. 2009; Jenkinson et al. 2012) und MATLAB (The MathWorks, Natick, MA) gerechnet. Alle hier gerechneten Analysen erfolgten auf Grundlage des allgemeinen linearen Modells (GLM). Hierüber konnten Rückschlüsse der neuronalen Aktivierung in Abhängigkeit von den jeweils präsentierten Stimuli getroffen werden.

2.2.5.1 Chronologische Abfolge der statistischen Datenanalyse

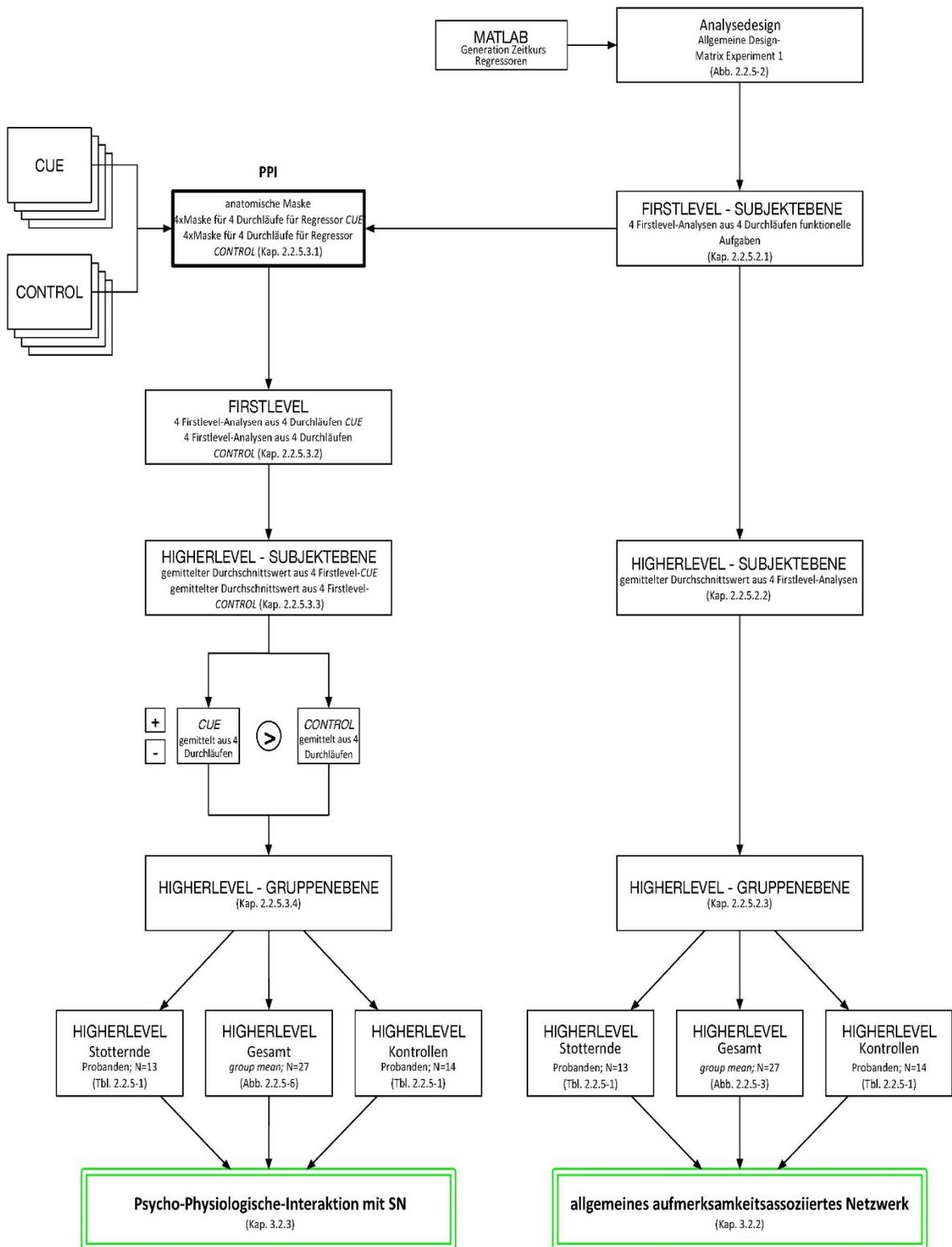


Abbildung 2.2.5-1: Flow-Chart statistische Analyse Experiment 1

2.2.5.2 Analysedesign 1: Allgemeines Aktivierungsmuster des CPT

In einem ersten Schritt wurden mithilfe von MATLAB aus den *logfile*-Protokollen (erstellt über die Presentation-Software (Version 10.3, Neurobehavioral Systems, Albany, CA, USA) der Rohdaten der einzelnen Teilnehmer für jeden Durchlauf der funktionellen Messung die Regressoren als Grundlage für die darauffolgenden Analysen generiert. Diese so erstellten Textdateien, welche die Zeiten in Abhängigkeit von den präsentierten Buchstaben beinhalten (Zeitverlauf), konnten später in FSL eingespeist werden. Somit konnten über die FSL-Analyse genaue Rückschlüsse auf die dazugehörigen neuronalen Aktivierungen gezogen werden. Zwischen den einzelnen Stimuli lagen je drei TR. Daraus ergibt sich die Möglichkeit bei der funktionellen MRT-Analyse, die neuronale Aktivierung während der ersten direkt bei Beginn des Stimulus startenden TR zu betrachten, respektive während der letzten TR kurz vor der Präsentation des folgenden Stimulus (siehe „*iCNV*“ und „*tCNV*“ in der Veröffentlichung Lütcke et al. (2008)). Da sich das Hauptinteresse vor allem auf die Hirnaktivität während der Vorbereitung einer motorischen Reaktion in Kombination mit der Zielstruktur Substantia nigra bezog und für diese Aktivierung mit einer langsam anflutenden BOLD-Antwort gerechnet werden musste, erfolgte in diesem Analysedesign die Integration der neuronalen Aktivierung über die Zeit der gesamten drei TR (sechs Sekunden). Für die Analyse wurden sechs Regressoren definiert und extrahiert:

Tabelle 2.2.5-1: Regressoren Analysedesign 1 Experiment 1

1. <i>cue</i>	= Buchstabe O
2. <i>inhibition</i>	= Buchstabenkombination O-H, keine motorische Antwort
3. <i>target</i>	= Buchstabenkombination O-X, motorische Antwort
4. <i>control</i>	= Buchstabenkombinationen <i>uncued</i> -H beziehungsweise <i>uncued</i> -X (= <i>nontarget</i>) als Ruhebedingung
5. <i>omission</i>	= Auslassen einer geforderten motorischen Antwort, falls bei dem jeweiligen Teilnehmer und Durchlauf eingetreten
6. <i>false</i>	= fälschlicherweise geleistete motorische Antwort, falls bei dem jeweiligen Teilnehmer und Durchlauf eingetreten

Dabei dienten die Regressoren 5 und 6 zur Erklärung zusätzlicher Varianz im Analysedesign. Diese generierten Regressoren konnten unterschiedlich kontrastiert werden.

Es erfolgte die Entscheidung für vier Kontraste:

Tabelle 2.2.5-2: Kontraste Analysedesign 1 Experiment 1

1. <i>cue</i> > <i>control</i>	\cong Mehraktivierung während der Aufmerksamkeitsphase im Vergleich zu den Ruhebedingungen
2. <i>cue</i>	\cong neuronale Aktivierung während der Aufmerksamkeitsphase
3. <i>inhibition</i>	\cong <i>distractor</i> > <i>control</i> (O-H > Ruhebedingung) Mehraktivierung bei der Unterdrückung der motorischen Reaktion
4. <i>target</i> > <i>control</i>	\cong (O-X > Ruhebedingung) Mehraktivierung während der Ausführung der motorischen Reaktion

Abbildung 2.2.5-2: Allgemeine Design-Matrix der funktionellen MRT-Daten Experiment 1 soll exemplarisch ein so erstelltes Analysedesign verdeutlichen.

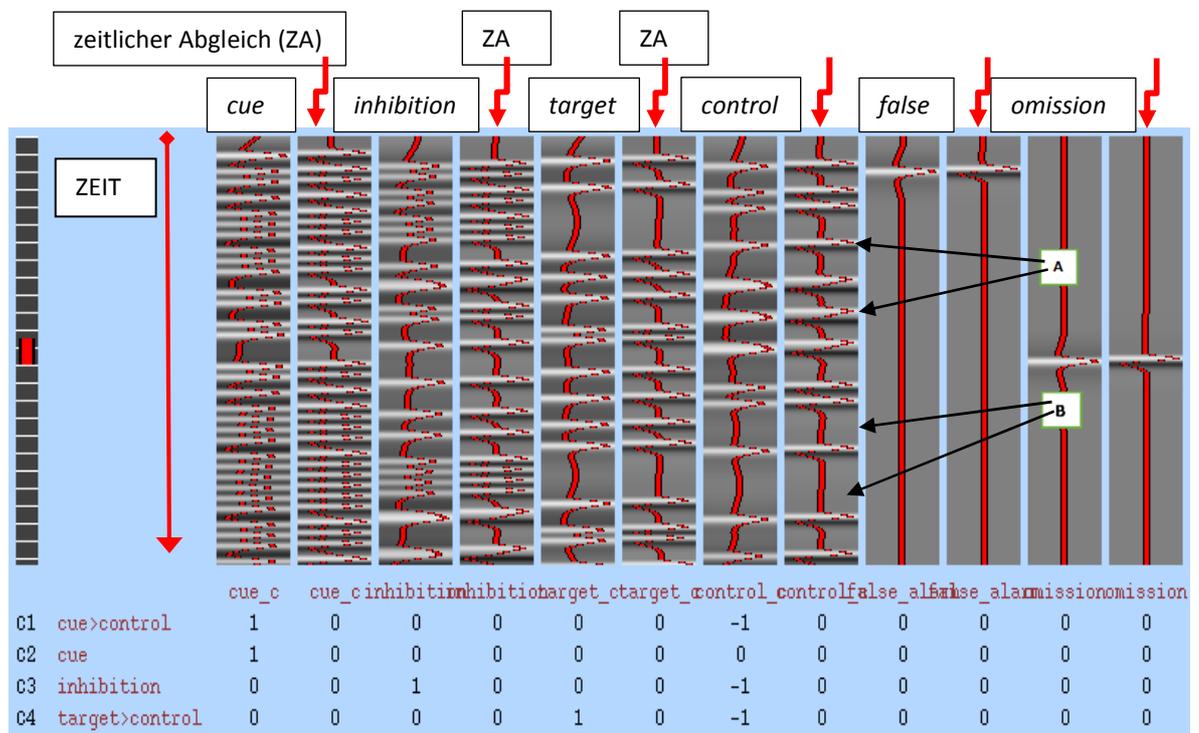


Abbildung 2.2.5-2: Allgemeine Design-Matrix der funktionellen MRT-Daten Experiment 1

Dargestellt sind die Ereignisausschläge (BOLD-Antworten) während der Präsentation der jeweiligen Buchstaben oder Buchstabenkombinationen über die Zeit (A) (z. B. bei „cue“ 16 BOLD-Antworten, da Präsentation pro Durchlauf 16 x). Keine neuronale Aktivierung/kein Ereignisausschlag = keine Buchstabenpräsentation (B). Aufgetragen von links nach rechts die Regressoren; man kann bei diesem Beispiel exemplarisch einen Aktivierungsausschlag bei „false“ und „omission“ sehen, d. h., hier wurde eine motorische Antwort, wo keine gefordert war, gezeigt. Zusätzlich wurde eine ausgelassen, wo eine gefordert war (entsprechend Regressor 5 und 6). Haben diese Ereignisse nicht stattgefunden, finden sie sich auch nicht als zusätzliche Regressoren. Somit reicht die Anzahl möglicher Regressoren pro Teilnehmer und Durchlauf von 4–6. Aufgetragen von oben nach unten die vier definierten Kontraste (C1–C4).

2.2.5.2.1 First-Level-Analyse

Die Analysen erfolgten mithilfe von FEAT (*FMRI Expert Analysis Tool*), Version 5.98, ein Teil von FSL (*FMRI Software Library*, www.fmrib.ox.ac.uk/fsl). Verwendet wurden die 4D-Rohdaten des funktionellen MRT-Datensatzes der einzelnen Durchläufe. Dabei wurde zunächst jeder Durchlauf für sich mit dem unter 2.2.5.2 beschriebenen Analysedesign gerechnet (First-Level-Analyse). So entstehen bei 4 Durchläufen 4 First-Level-Analysen pro Teilnehmer. Hierfür wurden folgende Einstellungen gewählt:

TR: 2 Sekunden, totales Volumen: 244. Als Signifikanzniveau für signifikant aktivierte Voxel (*volumetric pixel* = dreidimensionales Pixel, im funktionellen Datensatz $2 \times 2 \times 4 \text{ mm}^3$ / Cluster = mehrere zusammenhängende Voxel) wählten wir ein $p = 0,05$. Im Rahmen einer Cluster-Schwelle (*cluster thresholding*) eine Z-Wert-Schwelle = 2,3 (Worsley 2001). Hierüber wurden zusammenhängende Cluster signifikant aktiver Voxel definiert. Zur Korrektur niedrig frequentierter Artefakte wurde ein *high pass filter cutoff* von 30 Sekunden gewählt. Die räumliche Glättung lag bei 5 mm. Weitere Voreinstellungen sind die empfohlenen Einstellungen der FSL-Software. Die Schwelle zwischen Gehirn und Hintergrund wurde automatisch bei 10 % (*brain/background threshold 10 %*) kalkuliert. Es definiert einen gewissen Prozentanteil vom Maximum der Bildintensitäten. Zusätzlich wurde eine kritische Z-Wert-Grenze für ein taugliches Analysedesign von 5,3 festgelegt.

Über das Rauschlevel (*noise level*) = 0,66 und die zeitweilige Glättung (*temporal smoothness*) = 0,34 wurde das Rauschen der Daten charakterisiert und somit eine Grundschwelle festgelegt.

2.2.5.2.1.1 *preprocessing*, Statistik und Registrierungen der MRT-Daten

Bei der Vorverarbeitung (*preprocessing*) (Jenkinson et al. 2002; Smith 2002) erfolgte eine lineare Bewegungskorrektur (*MCFLIRT*) (Jenkinson et al. 2002) mit einem *gaussian kernel* of FWHM 5,0 mm für die räumliche Glättung, multipliziert mit der Durchschnittsintensität von jedem Volumen zu jeder Zeit. Das *highpass temporal filtering* erfolgte mit *gaussian-weighted least-squares straight line fitting* mit einem $\sigma = 15,0 \text{ sec}$. Ein *B0-unwarping* erfolgte nicht. In einem zweiten Schritt erfolgte die Isolierung der zerebralen Strukturen (*BET brain extraction*) mit folgenden Parametern: *spatial smoothing* FWHM = 5 mm, so dass jedes Volumen eine separate räumliche Glättung erfährt, eine *intensity normalization* zur Festlegung einer allgemeinen Durchschnittsintensität jedes Volumens, zudem ein *highpass temporal filtering* (Smith 2002). Zur Erhöhung der statistischen Effizienz diente

ein *prewhitening*. Das effektive EPI-Echo-Raster lag bei 0,93 ms mit einer EPI-TE (Echo Zeit) von 0,36 ms. Zur Begrenzung des Signalverlustes der EPI-Bilder wurde der *signal loss threshold* mit 10 % definiert. Es erfolgte keine *slice time*-Korrektur, zur Korrektur erfolgte ein *temporal derivative* (zeitlicher Abgleich). Um eine Übertragbarkeit der Ergebnisse nicht nur auf die untersuchten Gruppen zu ermöglichen, sondern auf die allgemeine Population, wurde die Einstellung *mixed effects FLAME 1* (*FMRIB's local analysis of mixed effects*) gewählt. Es erfolgte ein *cluster thresholding* mit *p-threshold* = 0,05 und *Z-threshold* = 2,3 (Worsley 2001), wobei ein Mindest-Z-Wert von 2 und Maximum-Z-Wert von 8 über die farbliche Darstellung signifikant aktivierter Voxel gewählt wurde (für alle Erklärungen vgl. *FSL User Guide*, <http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/FEAT/-UserGuide>). Für die Statistik (Woolrich et al. 2001) wurde das GLM verwendet. Zum Vergleich der Mittelwerte der Intensitäten der Aktivierung einzelner Voxel wurde ein *T-Test* (*zstats*, *Z = non-zero*, d. h., nur die Voxel, die eine Aktivierung zeigen, sind eingeschlossen) angewendet. Alle eingespeisten Regressoren wurden im Drei-Säulen-Format mit einer einfachen Gamma-Funktion (Faltung) ohne Orthogonalisierung voxelweise (über die eingespeisten 4D-Datensätze der funktionellen Messung) gerechnet. Zur Erhöhung der statistischen Effizienz diente ein *prewhitening*. Außerdem wurde über die Funktionen *apply temporal filtering* und *apply temporal derivative* eine spezielle Konstanz in den Filtereinstellungen gewählt. In einem nächsten Schritt wurden die Kontrastierungen (siehe Abbildung 2.2.5-2) eingespeist. Die statistische Analyse der Kontraste erfolgte über einen nicht directionalen (positiv und negativ Kontrastierung) *F-Test*. Um die Individualität der einzelnen Gehirnproportionen der einzelnen Teilnehmer zu reduzieren und darüber in später folgenden Gruppenanalysen eine bessere Vergleichbarkeit untereinander zu erzielen, erfolgten unterschiedliche Registrierungsschritte (Jenkinson und Smith 2001; Jenkinson et al. 2002; Andersson et al. 2007a; Andersson et al. 2007b). Zunächst wurden die individuellen funktionellen Daten mit einer Voxel-Dimension von $2 \times 2 \times 4 \text{ mm}^3$ auf den individuellen anatomischen Datensatz mit einer isotropen Auflösung von $1,3 \text{ mm}^3$ und sieben Freiheitsgraden registriert. Dem schloss sich eine nicht lineare Registrierung auf ein über mehrere Menschen gemittelt anatomisches Standardgehirn (*MNI-template*) in einer Dimension von $2 \times 2 \times 2 \text{ mm}^3$ mit zwölf Freiheitsgraden an (anatomischer Datensatz auf MNI und funktioneller Datensatz auf MNI) (Andersson et al. 2007a; Andersson et al. 2007b).

2.2.5.2.2 Higher-Level-Analyse Subjektebene

Über die individuelle Higher-Level-Analyse (Intersession-Analyse) wurden die Durchschnittswerte der aktiven Voxel aller 4 First-Level-Analysen der einzelnen Durchläufe gemittelt. Somit entstand ein neuer Regressor (*group mean*) für jeden Teilnehmer. Als Analysemodell wurde das GLM der First-Level-Analysen mit den oben beschriebenen Einstellungen und Kontrasten übernommen. Der neu entstandene Regressor als Ausdruck des Mittelwertes aktiver Voxel über die vier Durchläufe wurde in einem Ein-Säulen-Format ohne Faltung mit einem *high pass filter cutoff* von 30 Sekunden sowie gleichbleibend einer räumlichen Glättung von 5 mm gerechnet. Aufgrund dessen, dass es sich um eine Intersession-Analyse auf individueller Ebene handelt, musste hier als statistisches Modell die Einstellung *fixed effects* gewählt werden. Somit ist das Ergebnis dieser gemittelten Analyse auch nur auf den jeweiligen Teilnehmer anwendbar (vgl. *FSL User Guide*, <http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/FEAT/-UserGuide>).

2.2.5.2.3 Higher-Level-Analyse Gruppenebene

Die Analysen für die Higher-Level-Analyse auf Gruppenebene erfolgte mithilfe von FEAT (*FMRI Expert Analysis Tool*) mit der Version 6.0, einem Teil von FSL (*FMRI's Software Library*, www.fmrib.ox.ac.uk/fsl). Über die ermittelten individuellen Higher-Level-Analysen konnte eine Gruppenstatistik, bezogen auf die beiden untersuchten Gruppen (Intersubjekt-Analyse), für die jeweiligen Kontraste gerechnet werden. Somit entstanden vier Higher-Level-Gruppenanalysen bei vier Grundkontrasten – *cue > control*, *cue, inhibition*, *target > control*. Gleichzeitig wurden die aufgabenspezifischen Aktivierungen über alle Teilnehmer gemittelt (*group mean*). Über den Kontrast *cue > control* aller Teilnehmer konnte überprüft werden, ob das aufmerksamkeitsassoziierte Netzwerk im Allgemeinen, passend zur Aufgabe generell von den Teilnehmern gezeigt wurde. Als Analysemodell wurde ebenfalls das GLM der First-Level-Analysen mit den oben beschriebenen Grundeinstellungen übernommen. Grundlage waren die individuellen Higher-Level-Analysen der jeweiligen Gruppe (stotternde Probanden vs. Kontrollprobanden) als Regressoren. Die Einstellung der Regressoren erfolgte analog zu den individuellen Higher-Level-Analysen in einem Ein-Säulen-Format ohne Gamma-Funktion (Faltung) mit einem *high pass filter cutoff* von 30 Sekunden und einer räumlichen Glättung von 5 mm, jedoch mit einem *cluster threshold* von $Z = 3,1$ und einem Signifikanzniveau von $p = 0,05$. Verwendet wurde ein

Zwei-Gruppen-*unpaired T-Test*. Die statistische Analyse der Kontraste (siehe Tabelle 2.2.5-3) erfolgte über einen nicht direktionalen (positive und negative Kontrastierung) *F-Test* (Worsley 2001). Als statistisches Modell wurde hier die Einstellung *mixed effects FLAME 1 (FMRIB's local analysis of mixed effects)* gewählt, womit die Ergebnisse auf die allgemeine Gesamtpopulation übertragbar sind (Beckmann et al. 2003; Woolrich et al. 2004; Woolrich 2008) (vgl. *FSL User Guide*, <http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/FEAT/-UserGuide>).

Tabelle 2.2.5-3: Analysedesign Zwei-Gruppen-*unpaired T-Test* – Allgemein

Kontraste	Regressor	Regressor
	nicht stotternde Probanden (Inputs 14)	stotternde Probanden (Inputs 13)
C1 alle Teilnehmer	1	1
C2 Kontrollen	1	0
C3 Stotternde	0	1
C4 Kontrollen > Stotternde	1	-1
C5 Stotternde > Kontrollen	-1	1

Für die Gruppenanalyse sind fünf neue Kontraste (C1-C5) entstanden. Verglichen wird immer „1“ mit „-1“. Der Gruppenvergleich (Gruppenanalyse) findet einzeln für den jeweiligen Grundkontrast (*cue > control*, *cue, inhibition, target > control*) statt.

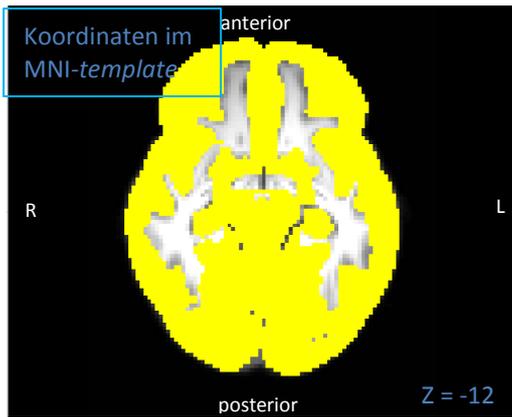


Abbildung 2.2.5-5: *grey matter mask* Hirnstamm

2.2.5.3 Analysedesign 2: Psycho-Physiologische Interaktion (PPI)

Zur Ermittlung der Aufgabenadaptierten Konnektivität mit der Zielstruktur der Substantia nigra wurde eine Analyse im Rahmen einer Psycho-Physiologischen Interaktion (PPI) angewendet. Basis bildete die Firstlevel-Analyse (Innersubjekt-Analyse) des allgemeinen Aktivierungsmusters des CPT

(siehe 2.2.5.2). Das allgemeine lineare Modell wird dabei ergänzt:

1. Um einen physiologischen Regressor (Zeitverlauf der hämodynamischen Aktivität in der Substantia nigra als Ausgangsstruktur der Konnektivitätsanalyse) und
2. Um einen Regressor, der die Interaktion zwischen physiologischen und psychologischen Regressor modelliert. Der PPI-Regressor ist das Produkt aus dem Zeitkurs des physiologischen Regressors (Zeitkurs aus der zuvor gemalten bilateralen SN-Maske), der nicht gefaltet wurde (*unconvolved*), und dem gefalteten psychologischen Regressor (z. B. *cue*) (*convolved hemodynamic response*).

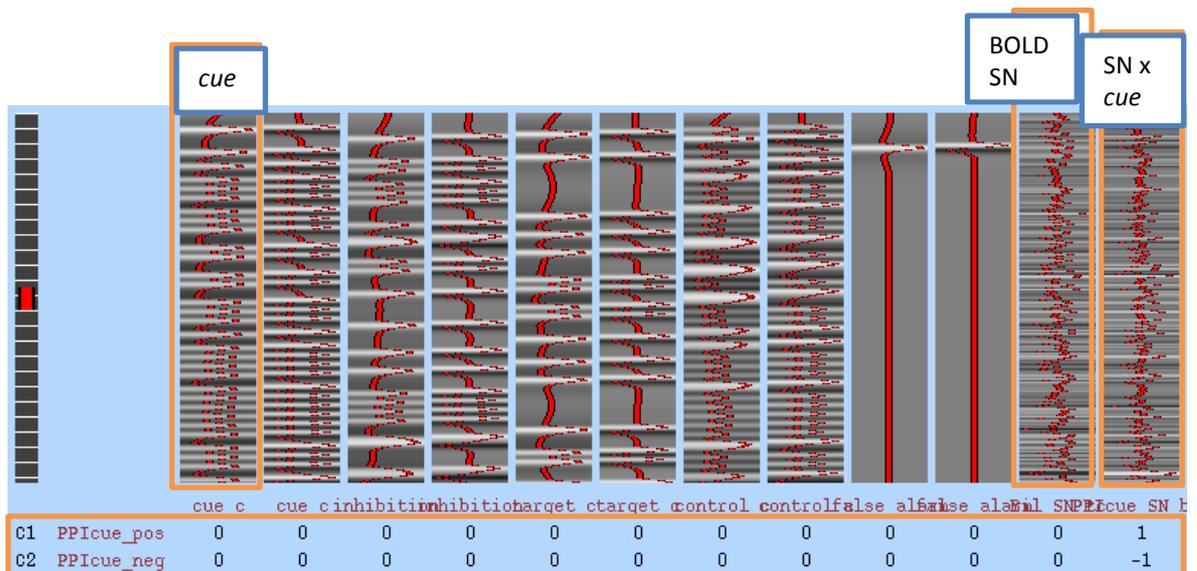


Abbildung 2.2.5-6: Design-Matrix der Psycho-Physiologischen Interaktion

Die psychologischen Regressoren sind von links nach rechts aufgetragen: *cue*, *inhibition*, *target*, *control* und *false*. Diese Regressoren stellen das Modell der erwarteten BOLD-Antwort dar, welche die Voxel zeigen sollen, die für die Aufgabe rekrutiert werden. Der physiologische Regressor ist der Zeitverlauf der BOLD-Antwort in der bilateralen Maske der Substantia nigra (BOLD-SN). Da sich dieser Zeitverlauf aus der BOLD-Antwort ableitet, wird er nicht gefaltet. Der PPI-Regressor ergibt sich aus dem Produkt der erwarteten Antwort für den Regressor *cue* und dem Zeitverlauf der BOLD-Antwort in der SN (*SN x cue*). Die Kontraste werden über die jeweiligen PPI-Regressoren, einmal mit dem Regressor *cue* (wie hier exemplarisch dargestellt) und einmal mit dem Regressor *control* sowohl als positive Korrelation als auch als negative Korrelation mit der SN generiert.

2.2.5.3.1 Zeichnen der anatomischen Masken

Um die Ausgangsstruktur für die Konnektivitätsanalyse zu definieren wurde, für jeden Probanden in jedem Durchlauf der funktionellen Daten, eine anatomische Maske über die bilaterale SN gezeichnet. So entstanden pro Teilnehmer vier anatomische Masken der SN. Grundlage waren die zuvor erstellten *T-mean* Karten der jeweiligen funktionellen Datensätze des jeweiligen Durchlaufs (First-Level-Analysen). Jede Maske beinhaltete rechts und links acht markierte Voxel. Von dieser Maske wurde der Zeitverlauf extrahiert. Dieser Zeitverlauf beinhaltet die Zeiten, in Abhängigkeit zur jeweiligen Buchstabenpräsentation, bezogen auf die über die Maske markierten Voxel (bilaterale SN). Über diesen so extrahierten Zeitverlauf konnte im Endeffekt für jeden Durchlauf mit der dazugehörigen SN-Maske der PPI-Regressor moduliert werden und die Interaktion zwischen SN und dem psychologischen Regressor gerechnet werden.

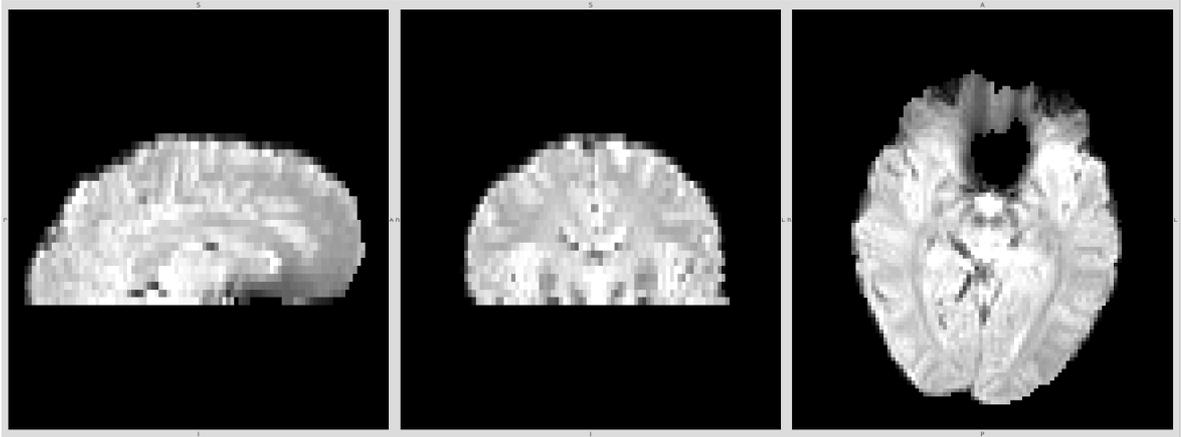


Abbildung 2.2.5-7: Funktioneller Datensatz der *mean-EPI* (Bsp. Durchlauf 1)

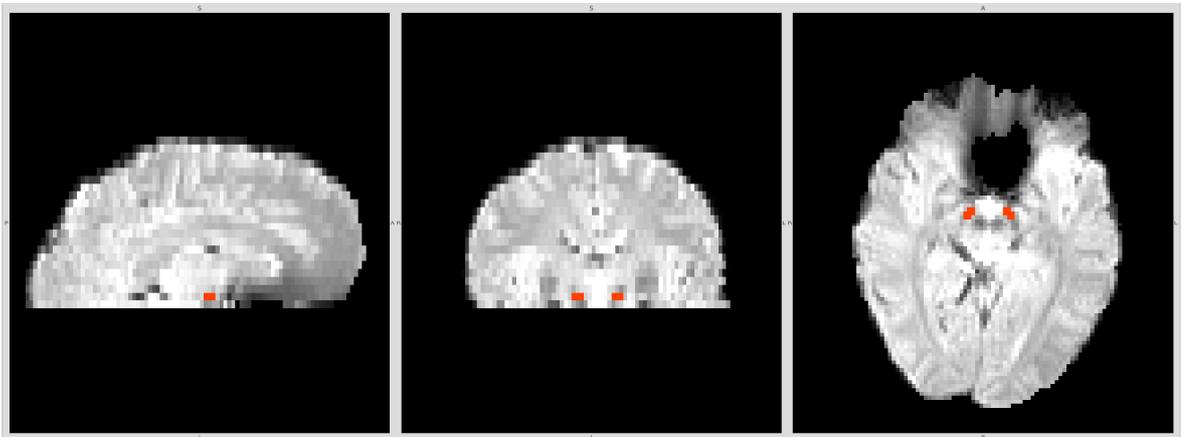


Abbildung 2.2.5-8: Anatomische Maske auf Grundlage der *mean-EPI* (Bsp. Durchlauf 1)

Dargestellt ist ein exemplarisches Beispiel von Teilnehmer vol_5569. Abbildung 2.2.5-7 zeigt das Probandengehirn in $2 \times 2 \times 4 \text{ mm}^3$ -Dimension der *T-mean*-Karte. Abbildung 2.2.5-8 zeigt exemplarisch eine in dieser Karte erstellte Maske in der SN als Grundlage der PPI.

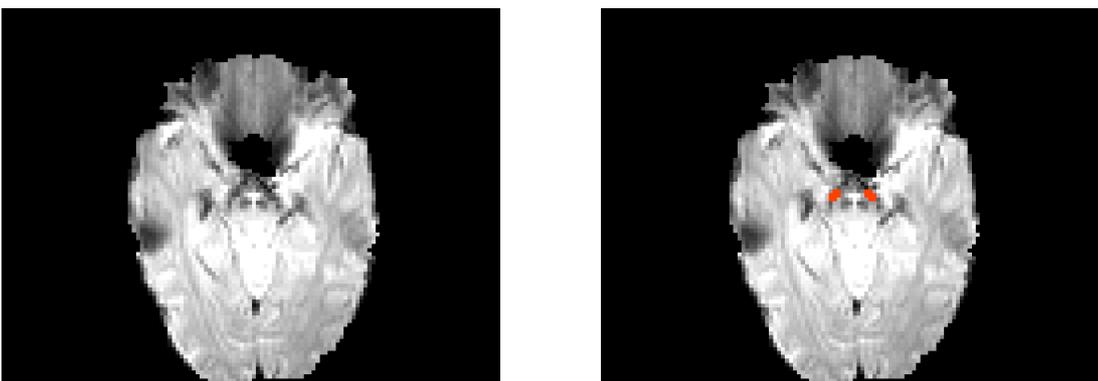


Abbildung 2.2.5-9: Anatomische Maske Experiment 1

Dargestellt ist eine Ausschnittvergrößerung der axialen Schicht, exemplarisches Beispiel von Teilnehmer vol_5669 in $2 \times 2 \times 4 \text{ mm}^3$ -Dimension der *T-mean*-Karte (entsprechend *native space*).

2.2.5.3.2 First-Level-PPI

Für die Konnektivitätsanalyse wurden zwei neue Regressoren moduliert. Zum einen der Zeitverlauf der zuvor gezeichneten bilateralen Maske der Substantia nigra (physiologischer Regressor), zum anderen der PPI-Regressor, als Produkt aus der SN-Maske mit einem Grundregressor (psychologischer Regressor). Da unser Hauptinteresse dem Aufmerksamkeitsassoziierten Netzwerk galt, entsprechend dem Grundkontrast *cue > control*, definiert wird als Grundregressoren, aus denen der PPI-Regressor generiert wurde, *cue* und *control*. Für die PPI wurden vier neue Kontraste und somit Interaktionen definiert. Der Kontrast *PPI-control* beschreibt die Interaktion zwischen dem Regressor *control* und dem Zeitverlauf der SN-Maske. Dieser Kontrast wurde einmal positiv korreliert und einmal negativ korreliert definiert. Der Kontrast *PPI-cue* beschreibt die Interaktion zwischen dem Regressor *cue* und dem Zeitverlauf der SN-Maske. Auch dieser wurde einmal positiv und einmal negativ korreliert definiert. Diese Kontrastierungen entstehen ausschließlich über den PPI-Regressor (siehe Abbildung 2.2.5-6). Es wurden zunächst zwei getrennte First-Level-PPI-Analysen pro Durchlauf gerechnet, einmal mit dem PPI-Regressor SN-Maske x *cue* und einmal mit dem PPI-Regressor SN-Maske x *control*. Die Kontrastierung *cue > control* erfolgte erst auf Higher-Level Subjekt-Ebene. Somit entstanden pro Durchlauf und Teilnehmer zwei First-Level-PPI-Analysen, bei vier Durchläufen insgesamt acht First-Level-PPI-Analysen. Die Einstellungsparameter und psychologische Regressoren sind identisch zu den allgemeinen Aufgabenbezogenen First-Level-Analysen (siehe 2.2.5.2.1). Es wurde gleichbleibend das GLM verwendet, die eingespeisten Grundregressoren (*cue*, *inhibition*, *target*, *control*, *false*, *omission*) wurden in dem drei Säulen Format mit einer einfachen Gamma-Funktion (Faltung) ohne Orthogonalisierung voxelweise (über die eingespeisten 4D Datensätze der funktionellen Messung) gerechnet. Der Zielregressor für die PPI-Analyse (*cue* oder *control*) wurde orthogonalisiert. Der Zeitverlauf der SN-Maske, als physiologischer Regressor, wurde in einem Ein-Säulen-Format ohne Faltung gerechnet. Der PPI-Regressor wurde als Interaktion mit dem jeweiligen Grundregressor ohne Faltung gerechnet. Es wurde ebenfalls als statistisches Modell *mixed effects FLAME 1 (FMRIB's local analysis of mixed effects)* gewählt. Das *cluster thresholding* mit den dazugehörigen *p* und *Z*-Werten blieb identisch (TR 2 Sekunden, totale Volumen 244, Signifikanzniveau $p = 0,05$, *Z*-Wert-Schwelle = 2,3 (Worsley 2001), *high pass filter cutoff* 30 Sekunden, ebenfalls die räumliche Glättung blieb bei 5mm).

2.2.5.3.3 Higher-Level-PPI Subjektebene

Diese Analyse auf Probanden Ebene (Intersession-Analyse), galt der Zusammenführung der zunächst einzeln gerechneten PPI-Regressoren (*cue/control*) und dabei das Kreieren der Kontraste $PPI_cue > PPI_control$ / $PPI_control > PPI_cue$. Dabei wurde die Positivkontrastierung (positive Korrelation mit SN) und die Negativkontrastierung (negative Korrelation mit SN) integriert. Es entstehen pro Teilnehmer vier Gruppenanalysen. Zum einen mit dem Kontrast $cue > control$, positive und negative Interaktion. Zum anderen mit dem Kontrast $control > cue$ positive und negative Interaktion, als Mittelung der First-Level-PPI-Analysen über die vier Durchläufe. Die Einstellungen blieben identisch zur First-Level-PPI, für die Regressoren wurde ein Ein-Säulen-Format ohne Faltung mit gleichbleibender Grenzwertschwelle gewählt, mit einem *high pass filter cutoff* von 30 Sekunden, gleichbleibende räumliche Glättung von 5 mm. Für die Kontrastierung wurde ein *F-Test* angewendet, gleichbleibend zu 2.2.5.2.2 handelt es sich um eine Innersubjekt Analyse, sodass als statistisches Modell die Einstellung *fixed effect* gewählt wurde.

2.2.5.3.4 Higher-Level-PPI Gruppenebene

Die Analysen für die Higher-Level-Analyse auf Gruppenebene erfolgte mithilfe von FEAT (*FMRI Expert Analysis Tool*) mit der Version 6.0, ein Teil von FSL (*FMRI Software Library*, www.fmrib.ox.ac.uk/fsl).

Über die ermittelten individuellen Higher-Level-Analysen konnte, analog zu 2.2.5.2.3, eine Gruppenstatistik, bezogen auf die beiden untersuchten Gruppen, durchgeführt werden (Intersubjekt-Analyse). Gleichzeitig wurden die Interaktionsspezifischen Aktivierungen mit der SN über alle Teilnehmer gemittelt (*group mean*). Es entstehen pro Gruppe vier Gruppenanalysen. Zum einen mit dem Kontrast $cue > control$, positive und negative Interaktion, zum anderen mit dem Kontrast $control > cue$ positive und negative Interaktion. Über den Kontrast $cue > control$ aller Teilnehmer konnte überprüft werden, welche Interaktion die SN mit kortikalen oder subkortikalen Strukturen, während des Aufmerksamkeitsassoziierten Netzwerkes, zeigt. Gleichzeitig konnte überprüft werden, ob die Interaktion der SN in der jeweiligen Gruppe (stotternde Probanden vs. Kontrollprobanden) mit kortikalen oder subkortikalen einen Unterschied zeigt. Analog zu 2.2.5.2.3 wurde ebenfalls als Analysemodell das GLM der PPI-First-Level-Analysen mit den oben beschriebenen Grundeinstellungen angewendet.

Die Einstellung der Regressoren erfolgte analog zu den individuellen Higher-Level-Analysen in einem Ein-Säulen-Format ohne Gamma-Funktion (Faltung) und einen *high pass filter cutoff* von 30 Sekunden und einer räumlichen Glättung von 5 mm. *Cluster threshold* von $Z = 2,3$ mit einem Signifikanzniveau von $p = 0,05$. Gleichbleibend wurde im Gruppenvergleich ein *unpaired T-Test* verwendet. Die statistische Analyse der Kontraste erfolgte über einen nicht direktionalen (positiv und negativ Kontrastierung) *F-Test* (Worsley 2001). Als statistisches Modell wurde die Einstellung *mixed effect FLAME 1* (*FMRIB's local analysis of mixed effects*) gewählt, womit die Ergebnisse auf die allgemeine Gesamtpopulation übertragbar sind (Beckmann et al. 2003; Woolrich et al. 2004; Woolrich 2008), (Vgl. *FSL User Guide*, <http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/FEAT/-UserGuide>). Alle Ergebnisse sind korrigierte Ergebnisse (*thresholding cluster*).

Tabelle 2.2.5-4: Analysedesign Zwei-Gruppen-*unpaired T-Test* – PPI

Kontraste	Regressor nicht stotternde Probanden (Inputs 14)	Regressor stotternde Probanden (Inputs 13)	Regressor Schweregrad Kontrollen	Regressor Schweregrad Stotternde
C1 alle Teilnehmer	1	1	0	0
C2 Kontrollen	1	0	0	0
C3 Stotternde	0	1	0	0
C4 Kont > Stott	1	-1	0	0
C5 Stott > Kont	-1	1	0	0
C6 positive Korrelation zur Stotterschwere	0	0	0	1
C7 negative Korrelation zur Stotterschwere	0	0	0	-1

Für die PPI-Gruppenanalyse sind sieben neue Kontraste entstanden:

1. die generelle Interaktionsaktivierung über alle Teilnehmer (*group mean*).
2. das Interaktionsaktivierungsmuster nur für die Kontrollen, respektive stotternden Teilnehmer.
3. Gruppenunterschiede: Mehraktivierung der Kontrollprobanden (Kontrollen > Stotternde), Mehraktivierung der stotternden Probanden (Stotternde > Kontrollen).

Als zusätzlicher Regressor ist die Stotterschwere (% gestotterte Silben pro 100 Silben) mit eingeflossen. Somit sind zwei zusätzliche Kontraste entstanden, einmal als positive Korrelation zur Stotterschwere und einmal als negative Korrelation, bezogen auf die Stotterschwere. Verglichen wird immer „1“ mit „-1“.

Die Korrektur für die PPI-Analyse wurde mittels Monte-Carlo-Simulation gerechnet (Slotnick et al. 2003), bei einem Voxel-Level von $p = 0.001$ und einem Cluster-Level von $p = 0,05$ gelten alle Cluster als signifikant, die 14 oder mehr Voxel enthalten.

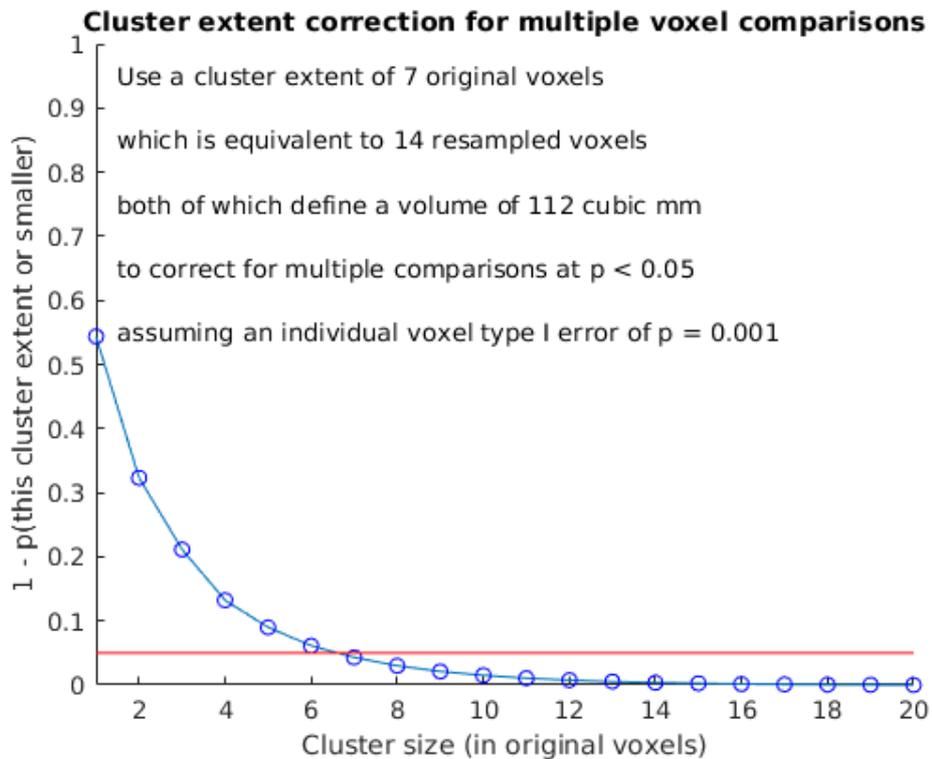


Abbildung 2.2.5-10: Monte-Carlo-Simulation

2.3 Experiment 2 – Hirnkorrelate des *Continuous Performance Test* bei Erwachsenen mit Stottern, gemessen mit der 32-Kanal-Spule

2.3.1 Studienteilnehmer Experiment 2

Insgesamt wurden die Datensätze von neun gesunden, ebenfalls mit Ausschluss neurologischer, hirmorphologischer oder internistischer Vorerkrankungen (siehe 6.1.3, 6.1.4), rechtshändigen (siehe 6.3), deutschsprachigen Erwachsenen in der Analyse berücksichtigt. Davon waren vier stotternde Probanden (eine weibliche, drei männliche, Durchschnittsalter $27,3 \pm SD 7,18$) und fünf nicht stotternde Kontrollprobanden (eine weibliche, vier männliche, Durchschnittsalter von $25,6 \pm SD 2,51$). Analog zum Experiment 1 wurden die untersuchten Gruppen nach dem Bildungsgrad (Punktescore – Bildung siehe 6.4) parallelisiert.

Tabelle 2.3.1-1 beinhaltet die charakteristischen Merkmale der Versuchsgruppen, kontrolliert für Alter, Geschlecht, Händigkeit, Bildung sowie die Sprechflüssigkeit (siehe 6.1.2 mit Tabelle A2-6.1.2-1 und 2.4.2).

Tabelle 2.3.1-1: Studienteilnehmer Experiment 2

	Stotternde Probanden	Kontroll- probanden	p-Wert
<i>N</i>	4	5	-
Alter in Jahren (<i>M</i> ± <i>SD</i>)	27,3 ± 7,18	25,6 ± 2,51	0,642 ^t
Geschlecht (männlich/weiblich)	3/1	4/1	0,739 ^c
Händigkeit LQ (<i>Median [min-max]</i>)	85,0 [80,0-100,0]	80,0 [60,0-100,0]	0,730 ^u
Bildung (<i>Median [min-max]</i>)	4,5 [4,0-5,0]	4 [3,0-6,0]	0,556
% gestotterte Silben (<i>Median [min-max]</i>)	18,5 [8,7-62,4]	0,2 [0,1-1,5]	<0,01 ^u
lesen	24,6 [6,0-69,4]	0,2 [0,0-0,4]	<0,01 ^u
spontan	12,4 [11,4-55,5]	0,2 [0,0-3,0]	<0,05 ^u
SSI gesamt (<i>Median [min-max]</i>)	37,5 [25,0-45,0]	-	-

Abkürzungen: N – Anzahl, M – Gruppenmittelwert, SD – Standardabweichung, LQ-Lateralitätsquotient, ^tT-Test, ^uMann-Whitney-U-Test, ^cChi-Square-Test, SSI – *Stuttering Severity Index*

2.3.2 CPT 2 – Genereller Aufmerksamkeittest

Die Aufgabe für die funktionelle Messung entspricht der Aufgabe aus Experiment 1 (siehe 2.2.2). Verändert wurde die *time of repetition* von 2000 ms auf 2500 ms. Somit lag zwischen dem Beginn der Präsentation eines Buchstaben und dem Beginn des darauffolgenden eine Zeit von 7,5 Sekunden, ebenfalls entsprechend drei *time of repetition*.

Bei gleichbleibender Stimuluslänge von 250 ms ergibt sich in diesem Experiment eine ISI von 7250 ms. Analog zum Experiment 1 wurden über das Betätigen des Reaktionsknopfes der *button box* die Reaktionszeiten für die *GO*-Antworten der einzelnen Probanden, das fälschliche Betätigen beziehungsweise das Auslassen einer geforderten motorischen Antwort erfasst und protokolliert (siehe Tabelle A8-6.6.1-1; A9-6.6.2-1). Um nicht relevante Zusatzaktivierungen des visuellen Cortex und eine noch deutlichere Fokussierung auf die gezeigten Buchstaben über stärkere Kontrastierung zu erzielen, wurden hier ausschließlich weiße Buchstaben auf schwarzem Hintergrund in der Präsentationsbox verwendet.

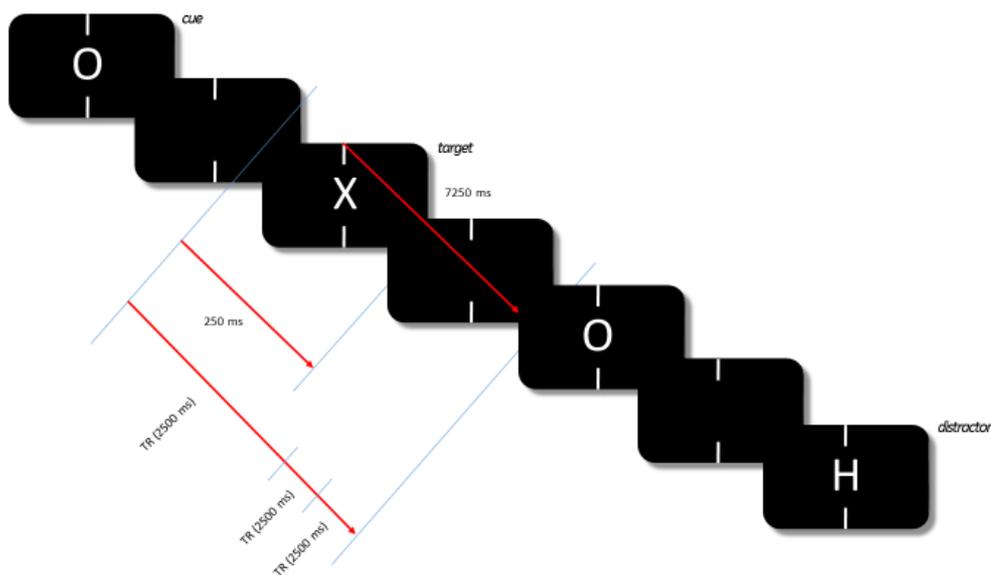


Abbildung 2.3.2-1: Schematische Darstellung des CPT im Experiment 2

CPT-Paradigma mit zeitlicher Abfolge. Stimuluslänge (250 ms), Interstimulus-Intervall (7250 ms), ganze Bildfolge von Beginn des ersten Stimulus bis Beginn des zweiten Stimulus ($3 \times TR \cong 3 \times 2500 \text{ ms}$)

2.3.3 Ablauf des Experiments

Analog zum Experiment 1 wurde zunächst von allen Studienteilnehmern vor der jeweiligen MRT-Messung eine Sprechprobe mittels einer Videoaufzeichnung angefertigt. Bei einem Teil der Studienteilnehmer konnte die Videoaufzeichnung und somit die Überprüfung der Sprechflüssigkeit aus Experiment 1 verwendet werden. Durchführung, Zweck

und Auswertung dieser Sprechproben waren identisch mit Experiment 1. Es folgte mit gleichem Versuchsaufbau die MRT-Messung. Eine erneute anatomische Messung war bei gleichbleibenden Probanden nicht notwendig und konnte aus Experiment 1 verwendet werden. In diesem Experiment wurde zusätzlich nach der funktionellen Messung eine strukturelle, diffusionsgewichtete Messung von ca. 20 Minuten Dauer durchgeführt. Ziel war, eine verbesserte Lokalisation der Substantia nigra zu ermöglichen und somit eine optimierte Darstellung zu schaffen. In dieser Zeit konnten die Versuchspersonen die Augen schließen oder einen Stummfilm anschauen. Des Weiteren wurden in diesem Experiment über ein Spiegelsystem (Siemens), welches von außen über einen Projektor (SANYO Pro xtrax Multiverse Projektor) angesteuert wurde, die visuellen Stimuli des CPT mittels Presentation-Software (Version 10.3, Neurobehavioral Systems, Albany, CA, USA) präsentiert. Mithilfe der verwendeten 32-Kanal-Kopfspule konnte die funktionelle Messung auf nur einen Messblock reduziert werden. Die Messzeit für die eine funktionelle Messung betrug circa zehn Minuten (610 sec). Insgesamt betrug die Messzeit im MRT circa 60 Minuten.

2.3.4 Datenerhebung mittels Magnetresonanztomografie

Alle Messungen wurden mit einem 3-T-MRT-Scanner (Magnetom TIM Trio, Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland) durchgeführt. Gemessen wurde mit einer 32-Kanal-Kopfspule für Hochfrequenzsignale, die Dauer betrug insgesamt ca. 60 Minuten.

Primär erfolgte eine funktionelle Messesequenz. Für die Aufzeichnung der funktionellen Daten wurde eine Gradient-Echo-Planar-Imaging-Sequenz (TR = 2500 ms, TE = 36 ms, flip angle = 70°, 244 Volumen pro Durchlauf) mit einer Voxel-Dimension von 2 x 2 x 4 mm³ genutzt (generierte Matrix 96 x 96, 7/8 Fourier Richtungstaktschrift, Bandbreite 1336 Hz/Pixel, Echo-Rastermaß 0,93 ms). Mit 28 axial orientierten Schichten (AC-PC-Ausrichtung, Schichtdicke 4 mm, keine *gaps*) wurde ein Sichtfeld (*field of view*) von 192 mm abgedeckt (Stehling et al. 1991; Frahm et al. 1992; Ogawa et al. 1992). Die Dauer betrug 10 min und 10 sec (610 sec). Ebenfalls parallel zur Messung wurde eine von Siemens zur Verfügung gestellte Bewegungskorrektur auf die generierten Volumen angewendet. Diese bewegungskorrigierten Daten wurden in den weiteren Analysen verwendet. Zur Registrierungserleichterung des funktionellen Datensatzes auf den anatomischen Datensatz wurde am Ende der funktionellen Messesequenz ein zusätzliches EPI-Volumen

vom gesamten Gehirn in derselben Orientierung (axial, AC-PC) und mit derselben Auflösung $1,3 \text{ mm}^3$ aufgenommen (TR = 7210 ms, TE = 36 ms, flip angle = 70° , 36 Schichten).

Um die Verzerrung reduzieren zu können, wurde in diesem Experiment eine *field mapping*-Messung durchgeführt mit einem *gre_field_mapping* $2 \times 2 \times 4 \text{ mm}^3$, 28 *slices* und *unwarping_gre_field_mapping* $2 \times 2 \times 4 \text{ mm}^3$, 28 *slices* sowie eine Co-Registrierung und Normalisierung ohne eine *baseline correction* und *slice timing correction*.

Als Nächstes erfolgte die Diffusions-Tensor-Bildgebung (DTI). Die DTI war zusammen mit den funktionellen EPI-Bildern positioniert, daraus resultiert die gleiche örtliche Auflösung, d. h. die gleiche Geometrie (Repetitionszeit = 6.75 ms, echo = 51.5 ms, *flip angle* = 90°) mit einer Auflösung von $2 \times 2 \text{ mm}$, einer Schichtdicke von 4 mm und 28 angrenzenden axialen Schichten. Die *diffusion-weighted single-shot* STEAM-DTI (*stimulation echo acquisition mode*) erfolgte mit 3 Wiederholungen der 24 Diffusions-Gradient-Richtungen und Werten von 0 und 1000 s/mm^2 (Uecker et al. 2009). Die Dauer betrug 20 min. In den hier beschriebenen Analysen findet diese Messung keine weitere Anwendung.

2.3.5 Statistische Analyse der funktionellen MRT-Daten

Die Datenvorbereitung ist entsprechend identisch mit Experiment 1.

Analog erfolgte in einem ersten Schritt eine Registrierung (*spatial transformation*) zwischen der EPI-Sequenz und der T1-gewichteten Aufnahme (*coregistration* in SPM), zusätzlich zwischen der T1-gewichteten Aufnahme und dem *MNI-template* (*normalization* in SPM). Mithilfe dieser zwei Registrierungen war eine Registrierung der EPI-Sequenz auf das *MNI-template* möglich (*normalization*). Für die Analysen wurden die T1-gewichteten Daten aus Experiment 1 verwendet.

Alle funktionellen Analysen wurden mithilfe der FMRIB Software Datenbank (FSL; www.fmrib.ox.ac.uk) (Smith et al. 2004; Woolrich et al. 2009; Jenkinson et al. 2012) und MATLAB (The MathWorks, Natick, MA) gerechnet, ebenfalls auf Grundlage des allgemeinen linearen Modells (GLM).

2.3.5.1 Analysedesign 1: Allgemeines Aktivierungsmuster des CPT

Die Analyse dieser Daten diente zunächst der Methodenanpassung für die Analyse der funktionellen Daten aus Experiment 1. Außerdem sollte eine Überprüfung, insbesondere von der PPI-Analyse (2.2.5.3), stattfinden, da man in der transversalen Schnittführung zunächst nicht sicher sein konnte, ob die kaudalen Anteile des Hirnstamms zur vollständi-

gen Abbildung der SN ausreichend waren. Über die verlängerte TR konnten mehr Schichten des Gehirns aufgenommen werden und somit die sichere Erfassung des gesamten Hirnstamms gewährleistet werden. Um eine wirkliche Überprüfung zu haben, war eine starke Aktivierung in der SN notwendig. Bei der kleinen Probandenzahl in diesem Experiment war dies nur über die Reduktion der Regressoren möglich (zwei statt sechs). Über diese robuste Aktivierung der SN war ein *peak voxel* im ersten Kontrast (*cue > control*) als *seed region* jedes einzelnen Probanden als Grundlage der PPI-Analyse lokalisier- und maskierbar. Im Vergleich zu den Aktivierungskarten aus Experiment 1 waren diese ähnlich, sodass man davon ausgehen kann, dass dem Aktivierungsmuster des 1. Experiments vertraut werden kann. Die Vorbereitung erfolgte identisch wie bei Experiment 1. Analog wurden zunächst mithilfe von MATLAB aus den *logfile*-Protokollen (erstellt über die Presentation-Software (Version 10.3, Neurobehavioral Systems, Albany, CA, USA) der Rohdaten der einzelnen Teilnehmer der funktionellen Messung die Regressoren als Grundlage für die darauffolgenden Analysen generiert. Im Unterschied zum Experiment 1 konnte hier aufgrund der verwendeten 32-Kanal-Kopfspule die Messung auf nur einen Durchlauf, somit auf nur eine funktionelle Messreihe reduziert werden. Die so erstellte Textdatei enthält die Zeiten in Abhängigkeit von den präsentierten Stimuli (Zeitverlauf) und wurde später in FSL eingespeist. Analog wurde die neuronale Aktivierung über die Zeit der gesamten drei TR integriert, bei einer verlängerten TR von 2500 ms ergibt sich eine Zeit von 7,5 Sekunden. Für die Analyse wurden zwei Regressoren extrahiert:

Tabelle 2.3.5-1: Regressoren Analysedesign 1 Experiment 2

1. <i>cue</i>	= Buchstabe O
2. <i>control</i>	= Buchstabenkombinationen <i>uncued-H</i> beziehungsweise <i>uncued-X</i> (<i>nontarget</i>) als Ruhebedingung

Daraus wurden drei Kontraste definiert:

Tabelle 2.3.5-2: Kontraste Analysedesign 1 Experiment 2

1. <i>cue > control</i>	≙ Mehraktivierung während der Aufmerksamkeitsphase im Vergleich zu den Ruhebedingungen
2. <i>cue</i>	≙ neuronale Aktivierung während der Aufmerksamkeitsphase
3. <i>control</i>	≙ neuronale Aktivierung während der Ruhebedingung

Abbildung 2.3.5-1: Allgemeine Design-Matrix der funktionellen MRT-Daten Experiment 2 soll exemplarisch das erstellte Analysedesign verdeutlichen.

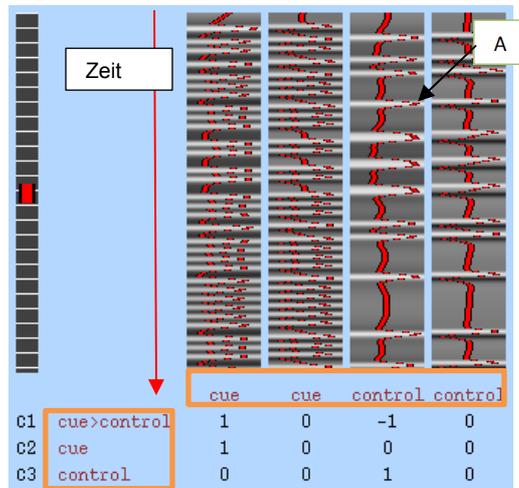


Abbildung 2.3.5-1: Allgemeine Design-Matrix der funktionellen MRT-Daten Experiment 2

Dargestellt sind die drei Kontraste (C1–C3), bezogen auf die zwei Regressoren *cue* und *control*, über die Zeit.

„A“ zeigt exemplarisch eine BOLD-Antwort während der Präsentation eines *uncued-X* oder *uncued-H* (*control*).

2.3.5.1.1 First-Level-Analyse

Die Analysen erfolgten mithilfe von FEAT (*FMRI Expert Analysis Tool*), Version 5.98, ein Teil von FSL (*FMRI B's Software Library*, www.fmrib.ox.ac.uk/fsl). Verwendet wurden die 4D-Rohdaten des funktionellen MRT-Datensatzes des einzelnen Durchlaufs. Im Unterschied zum Experiment 1 entsteht bei nur einem Durchlauf nur eine First-Level-Analyse pro Teilnehmer. Verwendet wurde das unter 2.3.5.1 beschriebene Analysedesign.

Hierfür wurden folgende Einstellungen gewählt (identisch zum Experiment 1):

TR 2,5 Sekunden, totale Volumen 244. Als Signifikanzniveau für signifikant aktivierte Voxel (im funktionellen Datensatz $2 \times 2 \times 4 \text{ mm}^3$) / Cluster wählten wir ein $p = 0,05$. Im Rahmen einer Clusterschwelle (*cluster thresholding*) wurde eine Z-Wert-Schwelle = 2,3 definiert (Worsley 2001). Ebenfalls wurden hierüber zusammenhängende Cluster signifikant aktiver Voxel definiert. Zur Korrektur niedrig frequentierter Artefakte wurde ein *high pass filter cutoff* von 30 Sekunden gewählt. Die räumliche Glättung lag bei 5 mm. Weitere Voreinstellungen sind die empfohlenen Einstellungen der FSL-Software. Die Schwelle zwischen Gehirn und Hintergrund wurde automatisch bei 10 % (*brain/background threshold* 10 %) kalkuliert. Es definiert einen gewissen Prozentanteil vom Maximum der Bildintensitäten. Zusätzlich wurde eine kritische Z-Wert-Grenze für ein taugliches Analysedesign von

5,3 festgelegt. Über das Rauschlevel (*noise level*) = 0,66 und die zeitweilige Glättung (*temporal smoothness*) = 0,34 wurde das Rauschen der Daten charakterisiert und somit eine Grundsignalschwelle festgelegt.)

2.3.5.1.1.1 preprocessing, Statistik und Registrierungen der MRT-Daten

Bei der Vorverarbeitung (*preprocessing*) (Jenkinson et al. 2002; Smith 2002; Jenkinson 2003) erfolgte eine lineare Bewegungskorrektur (*MCFLIRT*) (Jenkinson et al. 2002) mit einem *gaussian kernel* of FWHM 5,0 mm für die räumliche Glättung; multipliziert mit der Durchschnittsintensität von jedem Volumen zu jeder Zeit. Das *highpass temporal filtering* erfolgte mit *gaussian-weighted least-squares straight line fitting* mit einem $\sigma = 15.0$ sec. In diesem Experiment wurde eine *B0-unwarping* als vorbereitende Verzerrungskorrektur angewendet, in welcher eine simultane Registrierung zu den strukturellen Bildern stattfand. Hierfür wurde im Vorfeld das *B0-fieldmap image* im Unterschied zum Experiment 1 bereits während der Messung kreiert. Dabei muss das *B0-fieldmap image* in derselben Orientierung zur EPI-Sequenz sein. Gleichzeitig wurde für diese Registrierung das bereits extrahierte Gehirn verwendet (isolierte zerebralen Strukturen über *BET brain extraction*), wo bereits alle nicht-Gehirn-Strukturen wie der knöcherne Schädel ausgeschlossen wurden. Das effektive EPI-Echo-Raster lag bei 0,93 ms mit einer EPI-TE (Echo-Zeit) von 0,36 ms mit einer Entzerrungsrichtung „y“, bezogen auf die Voxelachse. Auch hier wurde zur Begrenzung des Signalverlustes der EPI-Bilder der *signal loss threshold* mit 10 % im Rahmen der angewendeten Voxelkorrektur zur Ermöglichung der Registrierung der Sequenzen aufeinander definiert (Jenkinson 2004). Die Isolierung der zerebralen Strukturen (*BET brain extraction*) erfolgte mit folgenden Parametern: *spatial smoothing* FWHM = 5 mm (sodass jedes Volumen eine separate räumliche Glättung erfährt), *intensity normalization* zur Festlegung einer allgemeinen Durchschnittsintensität jedes Volumens, zudem ein *highpass temporal filtering* (Smith 2002). Die Isolierung der zerebralen Strukturen fand in diesem Experiment im Rahmen des *B0-unwarpings* bereits während der Datenerhebung statt und musste so als Analyseschritt nicht separat durchgeführt werden. Zur Erhöhung der statistischen Effizienz diente ein *prewhitening*. Ebenfalls erfolgte keine *slice time*-Korrektur, sondern zur Korrektur ein *temporal derivative* (zeitlicher Abgleich). Für die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die allgemeine Population wurde die Einstellung *mixed effects FLAME 1 (FMRIB's local analysis of mixed effects)* analog zum Experiment 1 gewählt. Jedoch muss eine Übertragung bei dieser kleinen Probandenzahl

als äußerst kritisch gewertet werden. Es erfolgte ein *cluster thresholding* mit p -threshold = 0,05 und Z -threshold = 2,3 (Worsley 2001), wobei ein Mindest- Z -Wert von 2 und ein Maximum- Z -Wert von 8 über die farbliche Darstellung signifikant aktivierter Voxel gewählt wurde (für alle Erklärungen vgl. *FSL User Guide*, <http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/FEAT/-UserGuide>). Für die Statistik (Woolrich et al. 2001) wurde das GLM verwendet. Zum Vergleich der Mittelwerte der Intensitäten der Aktivierung einzelner Voxel wurde ein T -Test (z stats, $Z = non-zero$, d. h., nur die Voxel, die eine Aktivierung zeigen, sind eingeschlossen) angewendet. Alle eingespeisten Regressoren wurden im Drei-Säulen-Format mit einer einfachen Gamma-Funktion (Faltung) ohne Orthogonalisierung voxelweise (über den eingespeisten 4D-Datensatz der funktionellen Messung) gerechnet. Zur Erhöhung der statistischen Effizienz diente ein *prewhitening*. Außerdem wurde über die Funktionen *apply temporal filtering* und *apply temporal derivative* eine spezielle Konstanz in den Filtereinstellungen gewählt. In einem nächsten Schritt wurden die Kontrastierungen (siehe Abbildung 2.3.5-1) eingespeist. Die statistische Analyse der Kontraste erfolgte über einen nicht direktionalen (positive und negative Kontrastierung) F -Test. Ebenfalls erfolgten unterschiedliche Registrierungsschritte (Jenkinson und Smith 2001; Jenkinson et al. 2002; Andersson et al. 2007a; Andersson et al. 2007b) um die Individualität der einzelnen Gehirnproportionen der einzelnen Teilnehmer zu reduzieren und darüber in später folgenden Gruppenanalysen eine bessere Vergleichbarkeit untereinander zu erzielen. Zunächst wurden die individuellen funktionellen Daten mit einer Voxeldimension von $2 \times 2 \times 4 \text{ mm}^3$ auf den individuellen anatomischen Datensatz mit einer isotropen Auflösung von $1,3 \text{ mm}^3$ mit sieben Freiheitsgraden registriert. Dem schloss sich eine Registrierung auf ein über mehrere Menschen gemitteltes anatomisches Standardgehirn (*MNI-template*) in einer Dimension von $2 \times 2 \times 2 \text{ mm}^3$ mit zwölf Freiheitsgraden an (anatomischer Datensatz auf MNI und funktionelle Daten auf MNI) (Andersson et al. 2007a; Andersson et al. 2007b). Im Unterschied zum Experiment 1 wählten wir keine nicht lineare Registrierung.

2.3.5.1.2 Higher-Level-Analyse Subjektebene

Durch die Verwendung der 32-Kanal-Kopfspule konnte die Signalerfassung im Vergleich zum Experiment 1 aus zusätzlichen Richtungen erfolgen. Dies hat zur Folge, dass das Experiment auf nur einen Durchlauf reduziert werden konnte, ohne das Signal-Rausch-Verhältnis zu reduzieren. Bei nur einem Durchlauf muss dementsprechend keine

Intersubjekt-Mittelung erfolgen, sodass dieser Analyseschritt in diesem Experiment entfallen konnte.

2.3.5.1.3 Higher-Level-Analyse Gruppenebene

Die Analysen für die Higher-Level-Analyse auf Gruppenebene erfolgte mithilfe von FEAT (*FMRI Expert Analysis Tool*) mit der Version 5.98, einem Teil von FSL (*FMRI's Software Library*, www.fmrib.ox.ac.uk/fsl).

Über die ermittelte individuelle First-Level-Analyse konnte eine Gruppenstatistik, bezogen auf die beiden untersuchten Gruppen (Intersubjekt-Analyse), für die jeweiligen Kontraste gerechnet werden. Somit entstanden drei Higher-Level-Gruppenanalysen bei drei Grundregressoren (*cue > control*, *cue*, *control*). Gleichzeitig wurden, identisch zum Experiment 1, die aufgabenspezifischen Aktivierungen über alle Teilnehmer gemittelt (*group mean*).

Als Analysemodell wurde das GLM der First-Level-Analysen mit den oben beschriebenen Grundeinstellungen übernommen. Grundlage war die individuelle First-Level-Analyse, im Unterschied zum Experiment 1 ohne individuelle Higher-Level-Analyse bei nur einem funktionellen Durchlauf. Die Einstellung der Regressoren erfolgte in einem Ein-Säulen-Format ohne Gamma-Funktion (Faltung) mit einem *high pass filter cutoff* von 30 Sekunden und einer räumlichen Glättung von 5 mm mit einem *cluster threshold von $Z = 2,3$* und einem Signifikanzniveau von $p = 0,05$. Im Unterschied zum Experiment 1 wurde in diesem Experiment aufgrund der kleinen Gruppengröße mit unkorrigierten Voxelaktivierungen gerechnet. Verwendet wurde ein Zwei-Gruppen-*unpaired T-Test*. Die statistische Analyse der Kontraste (siehe Tabelle 2.3.5-3) erfolgte über einen nicht direktionalen (positive und negative Kontrastierung) *F-Test* (Worsley 2001). Als statistisches Modell wurde die Einstellung *mixed effect FLAME 1* (*FMRI's local analysis of mixed effects*) gewählt, womit die Ergebnisse theoretisch auf die allgemeine Gesamtpopulation übertragbar sind (Beckmann et al. 2003; Woolrich et al. 2004; Woolrich 2008) (vgl. *FSL User Guide*, <http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/FEAT/-UserGuide>). Alle Ergebnisse sind unkorrigierte Ergebnisse.

Tabelle 2.3.5-3: Analysedesign Zwei-Gruppen-unpaired T-Test – Allgemein 2

Kontraste	Regressor	Regressor
	nicht stotternde Probanden (Inputs 5)	stotternde Probanden (Inputs 4)
C1 Kontrollen	1	0
C2 Stotternde	0	1
C3 alle Teilnehmer	1	1
C4 Kontrollen > Stotternde	1	-1
C5 Stotternde > Kontrollen	-1	1

Für die Gruppenanalyse sind fünf neue Kontraste (C1–C5) entstanden. Verglichen wird immer „1“ mit „-1“. Der Gruppenvergleich (Gruppenanalyse) findet einzeln für den jeweiligen Grundkontrast (*cue > control*, *cue*, *control*) statt.

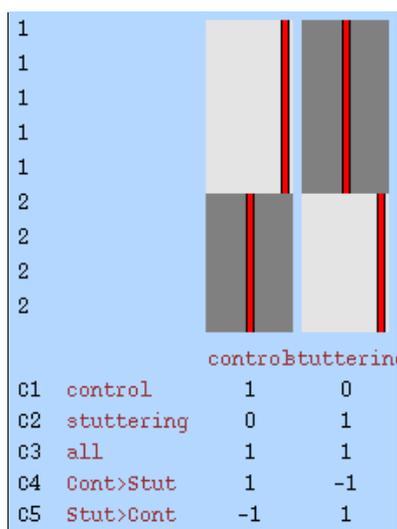


Abbildung 2.3.5-2: Design-Matrix der allgemeinen Gruppenanalysen Experiment 2

Exemplarische Darstellung des Analysedesigns der allgemeinen Gruppenanalyse Experiment 2. In X-Achsen-Richtung aufgetragen sind die Gruppen (*control* = Kontrollprobanden, *stuttering* = stotternde Probanden). In Y-Achsen-Richtung finden sich die jeweiligen Kontraste. Allgemeine Aktivierung der Kontrollprobanden (*control*), allgemeine Aktivierung der stotternden Probanden (*stuttering*), allgemeine Aktivierung aller Teilnehmer (*all = group mean*), Gruppenunterschiede: Mehraktivierung der Kontrollprobanden (*control > stuttering*), Mehraktivierung der stotternden Probanden (*stuttering > control*).

In diesem Experiment wurde für die Gruppenanalyse die graue Substanz nicht maskiert.

2.3.5.2 Analysedesign 2: Psycho-Physiologische Interaktion (PPI)

Zur Ermittlung der aufgabenadaptierten Konnektivität mit der Zielstruktur der Substantia nigra wurde analog zum Experiment 1 eine Analyse im Rahmen einer Psycho-Physiologischen Interaktion (PPI) angewendet. Basis bildete ebenfalls die First-Level-Analyse (Innersubjekt-Analyse) des allgemeinen Aktivierungsmusters des CPT (siehe 2.3.5.1). Das allgemeine lineare Modell wird dabei um einen physiologischen Regressor und um die Interaktion zwischen physiologischen und psychologischen Regressor ergänzt, wie im Experiment 1 beschrieben (siehe 2.2.5.3).

2.3.5.2.1 Zeichnen der anatomischen Masken

Um die Ausgangsstruktur für die Konnektivitätsanalyse zu definieren, wurden für jeden Probanden in dem einen Durchlauf der funktionellen Daten Masken der SN im Kontrast *cue > control* gezeichnet. In diesem Experiment definierten wir eine *seed region (region of interest)* über ein einzelnes *peak voxel*, was dem Voxel mit der stärksten Aktivierung, bezogen auf den Kontrast *cue > control*, entspricht. Die Masken wurden nicht isoliert für die bilaterale SN, wie im Experiment 1 gezeichnet, sondern getrennt für das *peak voxel* der rechten SN, für das *peak voxel* der linken SN und für die beiden *peak voxel* der bilateralen SN, um so getrennte Analysen durchführen zu können. Es entstanden pro Teilnehmer drei Masken der SN im Kontrast *cue > control* der funktionellen Sequenz. Jede Maske beinhaltet damit ein markiertes Voxel. Von diesen Masken wurde der Zeitverlauf extrahiert. Analog beinhaltet dieser Zeitverlauf die Zeiten in Abhängigkeit zur jeweiligen Buchstabenpräsentation, bezogen auf die über die Maske markierte Struktur (rechte SN, linke SN und bilaterale SN). Über die extrahierten Zeitverläufe konnte der PPI-Regressor moduliert werden und die Interaktion zwischen rechter, linker und bilateraler SN und dem psychologischen Regressor (*cue, control, Kontrast cue > control*) gerechnet werden.

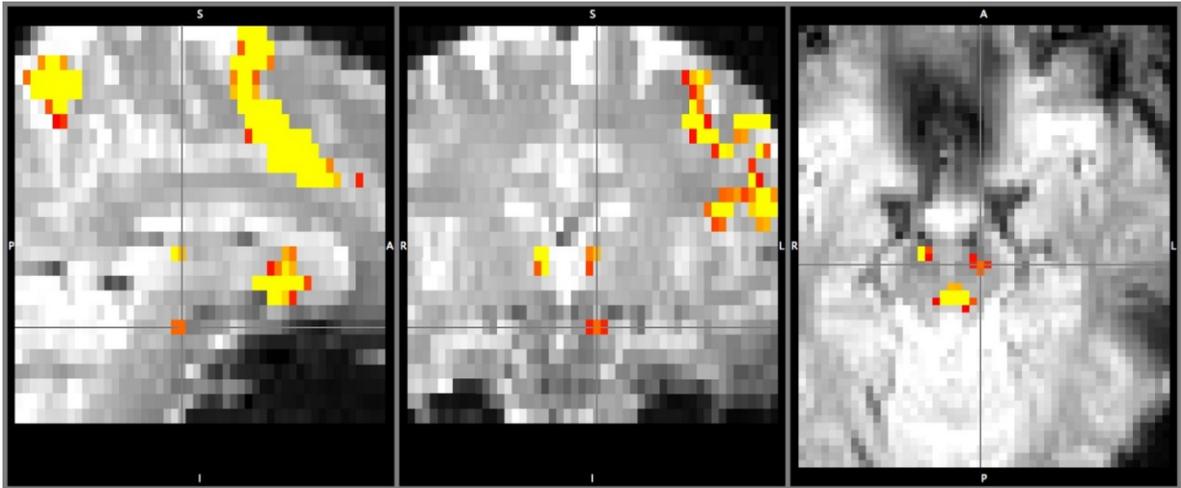


Abbildung 2.3.5-3: Funktioneller Datensatz mit Farbkodierung *cue > control* (Bsp. linke SN)

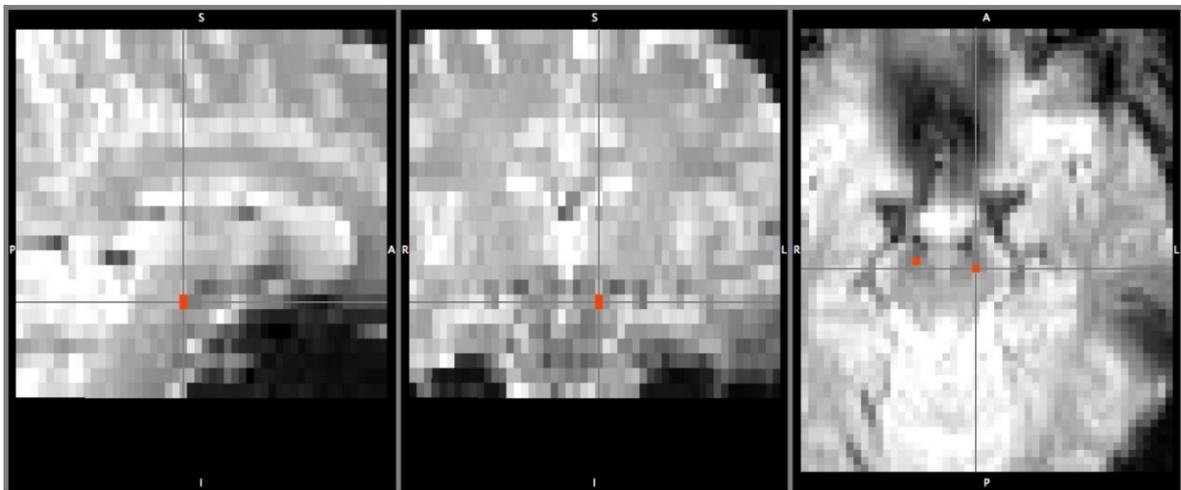


Abbildung 2.3.5-4: Maske im funktionellen Datensatz (Bsp. linke SN)

In Abbildung 2.3.5.-3 und 2.3.5.-4 ist ein exemplarisches Beispiel von Teilnehmer vol_6629 dargestellt. Abbildung 2.3.5-3 zeigt das Probandengehirn in $2 \times 2 \times 4$ mm³-Dimension der funktionellen Karte, somit im *standard space (native space)* mit farblich hervorgehobener Aktivierung im Kontrast *cue > control*, entsprechend dem ersten Kontrast der zuvor gerechneten Firstlevel-Analyse. Je höher die Farbtintensität, desto stärker die jeweilige Aktivierung des Voxels.

Abbildung 2.3.5-4 zeigt exemplarisch eine in dieser Karte erstellte Maske, hier der linken SN, als Grundlage der jeweiligen PPI. Dabei wurde das Voxel mit stärkster Aktivität, verdeutlicht über die Farbkodierung, als *peak voxel* und somit als *seed region* für die entsprechende PPI definiert.

Tabelle 2.3.5-4: Koordinaten der *peak voxel* mit Z-Werten im anatomischen *space*

Proband	SN _{rechts}				SN _{links}			
	x	y	z	Peak Z	x	y	z	Peak Z
6649	52	49	7	3.9	43	48	7	4.4
6647	53	47	8	2.8	43	47	7	2.8
6587	53	48	6	4.9	43	48	7	4.4
6588	53	45	7	3.1	41	45	7	2.9

Proband	SN _{rechts}				SN _{links}			
	x	y	z	Peak Z	x	y	z	Peak Z
6625	51	48	7	3.4	43	48	6	4.3
6629	52	46	6	3.7	44	45	6	3.0
6627	51	48	6	2.7	40	46	7	2.6
6623	-	-	-	-	43	48	7	3.7
6598	54	46	9	3.3	43	49	9	2.9

Tabelle 2.3.5-4 beinhaltet die Koordinaten der einzelnen *peak voxel* für die rechte und linke SN mit den dazugehörigen Z-Werten. Für den Proband 6623 konnte kein *peak voxel* der rechten SN bestimmt werden, da keine Aktivierung in der rechten SN gezeigt wurde. Für den Proband 6598 konnte nur im Kontrast *cue* ein *peak voxel* der rechten SN und der linken SN bestimmt werden. Die Masken wurden separat für alle Probanden im funktio-nellen Datensatz erstellt. Somit sind alle Koordinaten im *standard space (native space)* und nicht vergleichbar.

2.3.5.2.2 First-Level-PPI

Grundlage der PPI bildete der zuvor extrahierte Zeitverlauf des *peak voxel* der jeweiligen Seite der SN. Für die Konnektivitätsanalyse wurden 2 neue Regressoren moduliert: zum einen der Zeitverlauf der zuvor gezeichneten Maske der jeweiligen Seite der Substantia nigra (physiologischer Regressor), zum anderen der PPI-Regressor als Produkt aus der SN-Maske mit einem Grundregressor (psychologischer Regressor). Die definierten Grundregressoren, aus denen der PPI-Regressor generiert wurde, *cue* und *control*, blieben identisch, wie schon im Experiment 1 beschrieben. In dem Analysedesign wurden die First-Level-PPI nicht für jeden Regressor (*cue*, *control*) (welche abschließend den Kontrast

cue > control bestimmen) isoliert gerechnet, wie im Experiment 1 erfolgt. Der Kontrast und alle zugehörigen Regressoren wurden unmittelbar in dem ersten Analysedesign der First-Level-PPI integriert, entsprechend dem Analysedesign, siehe Abbildung 2.3.5-1, mit Ergänzung der 2 neu modulierten PPI Regressoren. Das heißt die Interaktion aus Zeitverlauf und Regressor (*cue, control, kontrast cue > control*) wurde direkt im Unterschied zum Experiment 1 in einer Analyse integriert. Es wurde jeweils eine PPI für die rechte SN, für die linke SN und für die bilaterale SN getrennt voneinander gerechnet.

Somit entstanden pro Teilnehmer 3 PPI. Die Einstellungsparameter und psychologischen Regressoren sind identisch mit den allgemeinen aufgabenbezogenen First-Level-Analysen (siehe 2.3.5.1.1). Es wurde gleichbleibend das GLM verwendet. Die eingespeisten Grundregressoren (*kontrast cue > control, cue, control*) wurden in einem Drei-Säulen-Format mit einer einfachen Gamma-Funktion (Faltung) ohne Orthogonalisierung voxelweise (über den eingespeisten 4D-Datensatz der funktionellen Messung) gerechnet. Der Zeitkurs der SN-Maske als physiologischer Regressor wurde in einem Ein-Säulen-Format ohne Faltung gerechnet. Der PPI-Regressor wurde als Interaktion mit dem jeweiligen Grundregressor (*kontrast cue > control, cue, control*) ohne Faltung gerechnet. Es wurde ebenfalls als statistisches Modell *mixed effects FLAME 1 (FMRIB's local analysis of mixed effects)* gewählt. Das *cluster thresholding* mit den dazugehörigen *p*- und *Z*-Werten blieb identisch (TR 2,5 Sekunden, totale Volumen 244, Signifikanzniveau $p = 0,05$, *Z*-Wert-Schwelle = 2,3 (Worsley 2001), *high pass filter cutoff* 30 Sekunden, ebenfalls die räumliche Glättung blieb bei 5 mm). Im Unterschied zum Experiment 1 wurde in diesem Experiment, wie schon unter 2.3.5.1.3 beschrieben, aufgrund der kleinen Gruppengröße mit unkorrigierten Voxelaktivierungen gerechnet.

2.3.5.2.3 Higher-Level-PPI Subjektebene

Wie schon auch unter 2.3.5.1.2 beschrieben, konnte auf diesen Analyseschritt im Unterschied zum Experiment 1 verzichtet werden.

2.3.5.2.4 Higher-Level-PPI Gruppenebene

Die Analysen für die Higher-Level-Analyse auf Gruppenebene erfolgte mithilfe von FEAT (*FMRI Expert Analysis Tool*) mit der Version 5.98, einem Teil von FSL (*FMRIB's Software Library*, www.fmrib.ox.ac.uk/fsl). Über die ermittelte individuelle First-Level-PPI-Analyse konnte analog zu 2.3.5.1.3 eine Gruppenstatistik, bezogen auf die beiden untersuchten

Gruppen, durchgeführt werden (Intersubjekt-Analyse). Somit entstanden fünf Higher-Level-Gruppenanalysen, bezogen auf die drei Grundregressoren: Kontrast *cue > control*, *cue*, *control* plus die beiden neuen Grundregressoren der jeweiligen PPI. Gleichzeitig wurden die aufgabenspezifischen Aktivierungen über alle Teilnehmer gemittelt (*group mean*), identisch zum Experiment 1. Dabei wurde eine Gruppenanalyse für die rechte SN, eine Gruppenanalyse für die linke SN und eine Gruppenanalyse für die bilaterale SN getrennt gerechnet. Da nicht bei jedem Teilnehmer auf jeder Seite ein *peak voxel* bestimmbar war (vgl. Tabelle 2.3.5-4), konnten in der Gruppenanalyse der rechten SN und dementsprechend der bilateralen SN nur insgesamt 8 Probanden verglichen werden: bei der Gruppenanalyse der linken SN insgesamt 9 Probanden. Über den Kontrast *cue > control* aller Teilnehmer konnte überprüft werden, welche Interaktion die jeweilige Seite der SN mit kortikalen oder subkortikalen Strukturen während des aufmerksamkeitsassoziierten Netzwerkes zeigt. Gleichzeitig konnte überprüft werden, ob die Interaktion der SN in der jeweiligen Gruppe (stotternde Probanden vs. Kontrollprobanden) mit kortikalen oder subkortikalen Strukturen einen Unterschied zeigt. Analog zu 2.3.5.1.3 wurde ebenfalls als Analysemodell das GLM der PPI-First-Level-Analysen mit den oben beschriebenen Grundeinstellungen angewendet. Die Einstellung der Regressoren erfolgte über ein Ein-Säulen-Format ohne Gamma-Funktion (Faltung) und einen *high pass filter cutoff* von 30 Sekunden, eine räumliche Glättung von 5 mm, ein *cluster threshold* von $Z = 2,3$ mit einem Signifikanzniveau von $p = 0,05$. Gleichbleibend wurde im Gruppenvergleich ein *unpaired T-Test* verwendet. Die statistische Analyse der Kontraste erfolgte über einen nicht directionalen (positive und negative Kontrastierung) *F-Test* (Worsley 2001). Als statistisches Modell wurde die Einstellung *mixed effect (FMRIB's local analysis of mixed effects)* gewählt, womit die Ergebnisse auf die allgemeine Gesamtpopulation theoretisch übertragbar sind (Beckmann et al. 2003; Woolrich et al. 2004; Woolrich 2008) (vgl. *FSL User Guide*, <http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/FEAT/-UserGuide>). Alle Ergebnisse sind unkorrigierte Ergebnisse (*thresholding cluster*). Eine Korrektur mittels Monte-Carlo-Simulation wurde in diesem Experiment nicht angewendet.

Tabelle 2.3.5-5: Analysedesign Zwei-Gruppen-unpaired T-Test – PPI 2

Kontraste	Regressor nicht stotternde Probanden (Inputs 5)	Regressor stotternde Probanden (Inputs 4)
C1 Kontrollen > Stotternde	1	-1
C2 Stotternde > Kontrollen	-1	1
C3 Kontrollen gesamt	1	0
C4 Stotternde gesamt	0	1
C5 alle Teilnehmer	1	1

Für die PPI-Gruppenanalyse sind fünf neue Kontraste entstanden.

1. Gruppenunterschiede: Mehraktivierung der Kontrollprobanden (Kontrollen > Stotternde) und stotternder Probanden (Stotternde > Kontrollen).
2. das Interaktionsaktivierungsmuster nur für die Kontrollen, respektive stotternden Teilnehmer.
3. die generelle Interaktionsaktivierung über alle Teilnehmer (*group mean*).

Verglichen wird immer „1“ mit „-1“.

2.4 Weiterführende Analysen

2.4.1 Analyse der Verhaltensdaten

Alle Verhaltensdaten wurden mit SPSS (IBM) analysiert. Die Analysen der Verhaltensdaten beziehen sich auf Durchführung und Teilnehmer des Experiments 1.

2.4.1.1 Reaktionszeiten

Während der funktionellen MRT-Messung wurde pro Durchlauf für den jeweiligen Teilnehmer die Zeit von der Präsentation des Stimulus bis zur geleisteten motorischen Reaktion (Drücken des Reaktionsknopfes) in Form von Reaktionszeiten in den dazugehörigen *logfile*s protokolliert. Sie bildeten die Grundlage der hier beschriebenen Analyse. Es ergaben sich pro Durchlauf und Teilnehmer 16 geleistete Reaktionszeiten. Je nach Anzahl der nicht geleisteten, aber geforderten motorischen Reaktion variierte diese Zahl. Bei korrekt durchgeführtem Experiment waren bei vier Durchläufen 64 motorische Reaktionen und somit 64 Reaktionszeiten möglich. Reaktionszeiten, die durch das fälschliche Betätigen des Reaktionsknopfes bei einer nicht geforderten motorischen Reaktion entstanden, flossen nicht in die Analyse ein. Nach dem Experiment wurden die Reaktionszeiten anhand der *logfile*s extrahiert. Aus der Summe der einzelnen Reaktionszeiten wurde für jeden

Teilnehmer der Median der Reaktionszeiten pro Durchlauf errechnet. Sie finden sich in Tabelle A8-6.6.1-1 aufgelistet. In dem Analysedesign wurden die vier unmittelbar aufeinanderfolgenden Durchläufe aus Experiment 1 der jeweiligen Teilnehmer integriert. Um zu testen, ob sich stotternde Probanden von nicht stotternden Kontrollprobanden hinsichtlich der Reaktionszeiten im CPT unterscheiden, wurde eine 2×4 *mixed model*-ANCOVA (Kovarianzanalyse) mit Messwiederholung gerechnet. Zwischensubjektfaktor war die Gruppe (stotternde Probanden /nicht stotternde Kontrollprobanden), Innersubjektfaktor war die Zeit (Durchlauf 1 bis Durchlauf 4). Als Kontrollvariable wurde die Anzahl gestotterter Silben berücksichtigt. Bei der Interpretation der Daten ist zu berücksichtigen, dass drei der 13 stotternden Probanden den CPT bereits im Rahmen von Experiment 2 vor dem Experiment 1 geübt haben. Dies traf für keinen der Kontrollprobanden zu. Aus diesem Grund wurde „Übung“ als zusätzliche Kontrollvariable in der Kovarianzanalyse moduliert. Testvariable war die Reaktionszeit. Die Ergebnisse der Mittelwerte der Mediane der Reaktionszeiten mit den dazugehörigen Standardabweichungen zeigt Tabelle 3.1.1-1. Mittels *Mauchly Test* wurden die Daten auf Sphärizität (Zirkularität) überprüft. Hierüber konnte keine Homogenität der Kovarianz Matrix gezeigt werden ($p = < 0,001$), sodass die Freiheitsgrade über das ϵ des Greenhouse-Geissers korrigiert wurden.

2.4.1.2 Fehlerraten

Für die Analysen der Fehlerraten wurden zunächst die Treffer-Raten und Fehlalarm-Raten der vier unmittelbar aufeinanderfolgenden Durchläufe aus Experiment 1 der jeweiligen Teilnehmer ermittelt. Die Treffer-Rate beschreibt dabei einen prozentualen Wert der tatsächlich geleisteten motorischen Reaktion, bezogen auf die geforderten motorischen Reaktionen. Pro Durchlauf waren 16 motorische Reaktionen gefordert. In Summe bei vier Durchläufen ergaben sich 64. Wurde beispielsweise eine Reaktion ausgelassen, ergibt das eine Treffer-Rate von 0,9844 (63/64), d. h.: 98,44 % der geforderten motorischen Reaktionen wurden geleistet. Die Fehlalarm-Rate beschreibt einen prozentualen Wert über die falsch erfolgten Reaktionen. So sind pro Durchlauf bei 80 visuellen Stimuli und 16 geforderten motorischen Reaktionen 64 denkbare Fehlreaktionen möglich, bei vier Durchläufen somit 256. Wurde beispielsweise an zwei Stellen die *button box* fälschlicherweise bedient, ergibt sich eine Fehlalarm-Rate von 0,00781 (2/256), d. h.: in weniger als 1 % wurde ein Fehlverhalten gezeigt. Aus der Treffer-Rate und Fehlalarm-Rate errechnet sich der

D_prime index, welcher in Summe Aussagen über das Fehlverhalten treffen kann. In Tabelle A9-6.6.2-1 finden sich die einzelnen Werte der Studienteilnehmer zusammengefasst. Über das Sensitivitätsmaß wurden die Gruppen (Kontrollprobanden vs. stotternde Probanden) in ihrem Fehlverhalten verglichen. Verwendet wurde der *Mann-Whitney-U-Test*.

2.4.2 Analyse der Sprechproben

Die Analyse der Sprechproben und Einschätzung der Stotterschwere wurden von Logopädinnen durchgeführt. Die Auswertung für Experiment 1 erfolgte durch Dr. rer. nat. Nicole Neef (Max-Planck-Institut für Kognitions- und Neurowissenschaften, Abteilung Neuropsychologie), für das Experiment 2 durch Bettina Helten (Lehrlogopädin der Universitätsmedizin Göttingen), verblindet. Die Auswertung der Sprechproben erfolgte über Videoaufzeichnungen der einzelnen Probanden mittels *Stuttering Severity Instrument 4 (SSI-4)* (Riley 1972; Riley et al. 2004; Riley 2008). Über das SSI-4 kann eine Einschätzung des Schweregrads des Stotterns erfolgen. Dabei werden Punkte vergeben, die vergebenen Punkte werden in Adjektive überführt. Der Ausdruck über die Stotterschwere reicht von „sehr mild“, „mild“, „mittelschwer“, „schwer“ bis hin zu „sehr schwer“ (Sandrieser 2008). Mithilfe des ermittelten SSI-Gesamtwertes kann die Einschätzung der Sprechunflüssigkeit und somit die Einteilung in einen Schweregrad des Stotterns erfolgen. Hierbei werden 1000 Silben analysiert und die Anzahl gestotterter Silben zu flüssig gesprochenen Wörtern eines standardisierten Interviews, bestehend aus einem gelesenen Text und einer frei gesprochenen Sequenz, ins Verhältnis gesetzt. Es wird ein Gesamtwert auf einer Punkteskala von 0–45 ermittelt. Dieser setzt sich aus drei Einzelpunktswerten zusammen. Es wird die Frequenz des Stotterns gezählt (0–18 Punkte). Jede Prolongation, Pause oder Wiederholung wird als Stotterereignis gewertet. Um die Frequenz zu detektieren, sind mindestens 150 Wörter notwendig. Außerdem fließt die Dauer der drei längsten Stotterereignisse ein. Hierfür ergibt sich ein Punktwert von 0–7 (1 Punkt für ein flüchtiges Stotterereignis, 2 Punkte für 0,5 sec. Dauer, 3 Punkte für 1 sec. Dauer usw.). Zusätzlich werden Mitbewegungen wie Kopfbewegungen, Extremitätenbewegungen, Grimassieren oder Zusatzlaute (Punkte 0–20) gezählt. Der sich aus den drei Einzelwerten (Frequenz, Dauer, Mitbewegung) ergebende Gesamtwert wird in eine Rangskala überführt und in die o. g. Adjektive überführt. So entspricht zum Beispiel ein SSI-Gesamtwert von 16–19 auf der Rangskala 41–60, was der Zuordnung zu „mittelschwer“ gleichkommt (Sandrieser 2008).

Eine Zusammenfassung über die Stotterschwere der am Experiment 1 und 2 teilnehmenden Probanden findet sich in Kapitel 6.1.1 und 6.1.2. mit den dazugehörigen Tabellen A1-6.1.1-1 und A2-6.1.2-1.

3. Ergebnisse

3.1 Verhaltensdaten

3.1.1 Reaktionszeiten

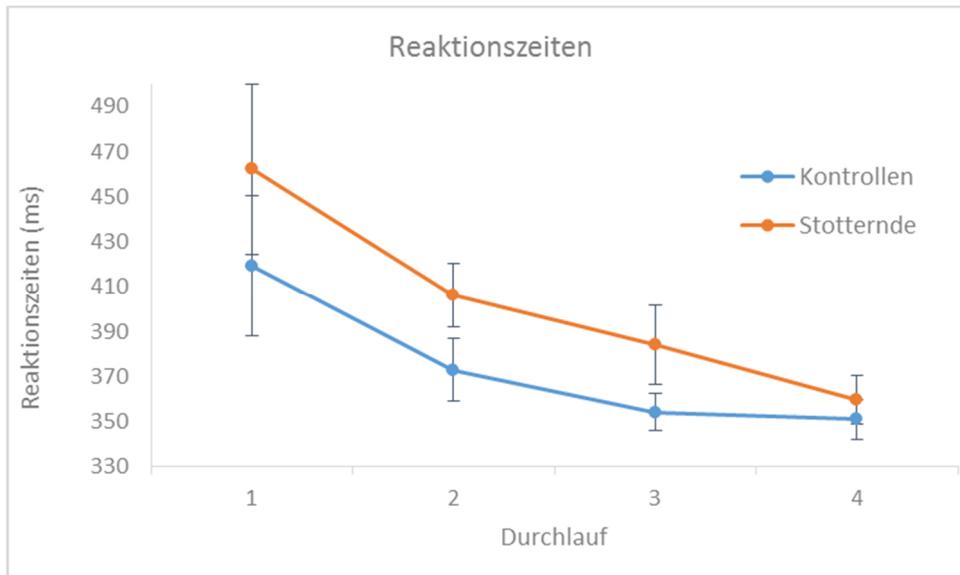


Abbildung 3.1.1-1: Reaktionszeiten Kontrollprobanden und stotternde Probanden

Darstellung der Mittelwerte der Mediane der Reaktionszeiten der einzelnen Studienteilnehmer über die Zeit (Durchlauf 1–4, entsprechend Experiment 1 ohne Übungspause). Zusätzlich finden sich die Fehlerbalken als Darstellung des Standardfehlers des Mittelwerts (*SEM*). Aufgetragen auf der Y-Achse die Reaktionszeiten in Millisekunden, auf der X-Achse die vier Durchläufe des Experiments.

Tabelle 3.1.1-1: Deskriptive Statistik der Reaktionszeiten

Kontrollen				
Run	1	2	3	4
<i>M</i>	419,3	372,9	354,2	351
<i>SD</i>	116,8	52,5	31,4	32,8
<i>SEM</i>	31,2	14	8,4	8,8
Stotternde				
<i>M</i>	462,2	406,4	384	359,7
<i>SD</i>	135,7	51,4	62,7	38,7
<i>SEM</i>	37,6	14,3	17,4	10,7

Abkürzungen: Run – Durchlauf 1–4, *M* – Mittelwert, *SD* – Standardabweichung, *SEM* – Standardfehler des Mittelwerts in ms

Die Kovarianzanalyse der Reaktionszeiten ergab einen signifikanten Unterschied der Gruppen ($F(1, 23) = 6,2; p = 0,021; \eta_p^2 = 0,211$). Dabei waren die stotternden Probanden in ihrer motorischen Antwort verhältnismäßig langsamer als die nicht stotternden Kon-

trollprobanden. Hypothese 3 – stotternde Probanden zeigen eine verlangsamte Reaktionsgeschwindigkeit bis zur Durchführung der geforderten motorischen Reaktion im Vergleich zu nicht stotternden Kontrollprobanden – konnte bestätigt werden.

Der Einfluss der Sprechunflüssigkeit als Zwischensubjekteffekt war marginal ($F(1, 23) = 3,3; p = 0,085; \eta_p^2 = 0,124$). Alle weiteren Innersubjekteffekte waren nicht signifikant: Zeit ($F(3, 21) = 1,8; p = 0,191; \eta_p^2 = 0,073$), Zeit x Übung ($F(3, 21) = 1,5; p = 0,242; \eta_p^2 = 0,060$), Zeit x Anzahl gestotterter Silben ($F(3, 21) = 1,1; p = 0,318; \eta_p^2 = 0,045$), Zeit x Gruppe ($F(3, 21) = 1,8; p = 0,187; \eta_p^2 = 0,074$). Die Kontrollvariable Übung ergab keinen Zwischensubjekteffekt ($F(1, 23) = 1,7; p = 0,210; \eta_p^2 = 0,068$).

3.1.2 Fehlerraten

Tabelle 3.1.2-1: Deskriptive Statistik der Fehlerraten

	Kontrollen	<i>M</i>	<i>SD</i>
<i>Hit Rate</i>		0,991	0,006
<i>FalseAlarm</i>		0,009	0,006
<i>D_Prime</i>		4,83	0,31
	Stotternde	<i>M</i>	<i>SD</i>
<i>Hit Rate</i>		0,984	0,014
<i>FalseAlarm</i>		0,008	0,006
<i>D_Prime</i>		4,78	0,42

Abkürzungen: *M* – Mittelwert, *SD* – Standardabweichung, *Hit Rate* \triangleq Treffer-Rate, *FalseAlarm* \triangleq Fehlalarm-Rate, *D_Prime* \triangleq Sensitivitätsmaß

Bei der Analyse der Fehlerraten ergab sich kein signifikanter Unterschied der d' -Werte zwischen nicht stotternden Kontrollprobanden und stotternden Probanden (*Mann-Whitney U-Test*: $p = 0,830; U = 86,5$). Beide Gruppen unterscheiden sich in ihrem Fehlerverhalten (falsche motorische Antwort oder ausgelassene motorische Antwort) nicht. Aufgrund dessen, dass die *D_Prime*-Werte sich weit $>$ als 4 zeigen, kann man generell von einem niedrigen Fehlerlevel, respektive guter und konzentrierter Mitarbeit beider Gruppen ausgehen.

3.2 Experiment 1 – funktionelle MRT-Daten – Hirnkorrelate des *Continuous Performance Test*

3.2.1 Individuelle Aktivierungsmuster

In den individuellen Aktivierungskarten konnte bei jedem Teilnehmer eine signifikante neuronale Aktivität während der Vorbereitungsphase einer motorischen Reaktion (entsprechend dem Kontrast *cue > control*) visualisiert werden und so in den jeweils höheren Analysen verglichen werden.

3.2.2 Gruppengemittelte Aktivierungsmuster

Um die zu klärenden Fragen zu beantworten, wird im Weiteren nur der Grundkontrast *cue > control* betrachtet. Mithilfe dieses Kontrastes kann die Vorbereitungsphase der motorischen Reaktion des neuronalen Netzwerks visualisiert werden.

Frage 1: Wurde die erwartete neuronale Aktivität während der Vorbereitung einer motorischen Reaktion gezeigt und waren Unterschiede der Gruppen zu sehen?

3.2.2.1 Alle Teilnehmer (*group mean*)

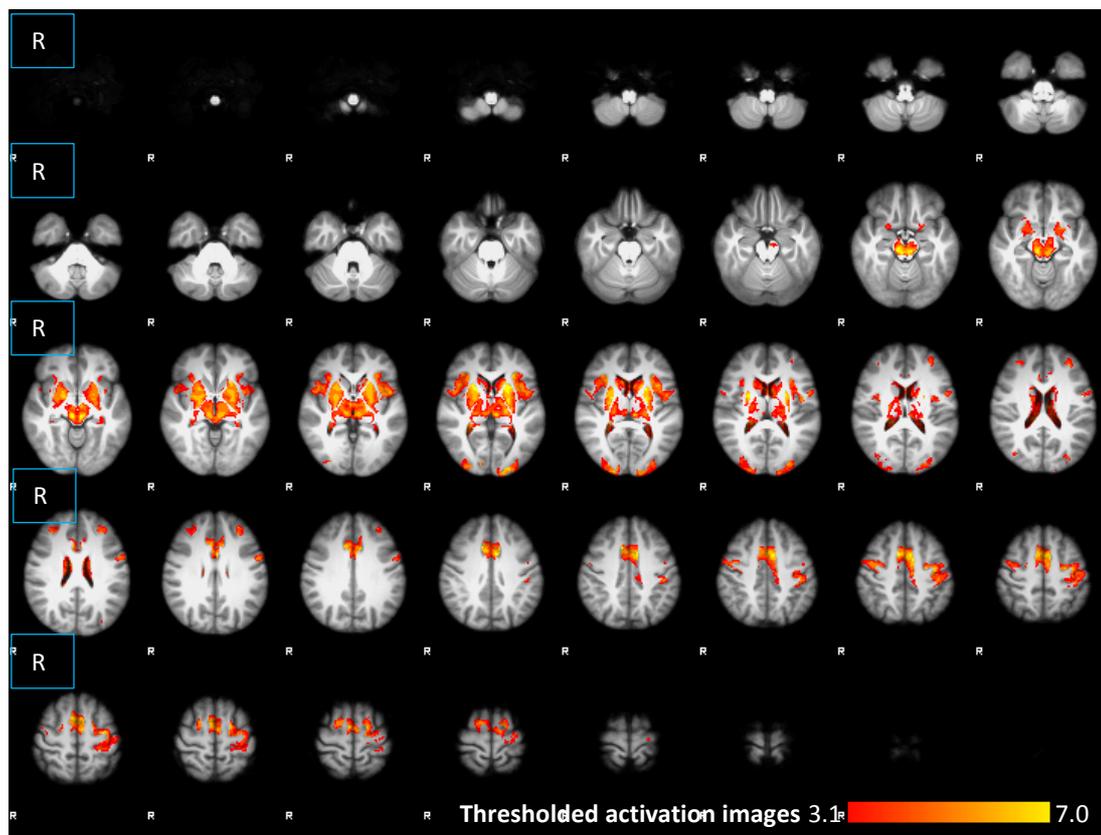


Abbildung 3.2.2-1: Allgemeines Aktivierungsmuster *group mean* im Kontrast *cue > control*

Gezeigt ist die Übersichtskarte des allgemeinen Aktivierungsmusters aller Teilnehmer (*group mean*) im Grundkontrast *cue > control*. *Cluster threshold* $Z = 3,1$, Clustersignifikanz $p = 0,05$. Die Aktivierungskarte wurde auf die gemittelte Anatomie der Gruppe geplottet.

Abbildung 3.2.2-1 veranschaulicht das Aktivierungsmuster aller Teilnehmer. Signifikant aktiviert sind die subkortikalen Strukturen der Basalganglien, vor allem die Substantia nigra, das Pallidum, das Putamen sowie der Ncl. Caudatus als auch der Thalamus. Ebenfalls zeigen sich Teile der Inselrinde signifikant aktiviert. Des Weiteren zeigen sich signifikant aktivierte kortikale Strukturen wie der Gyrus präcentralis (Brodmann-Areal 4 (BA 4)) als Teil des Motorcortex (M1). Zudem zeigen sich Teile der prämotorischen Rinde (BA 6,8) und der IFG signifikant aktiviert. Besonders deutlich zu sehen ist die Aktivierung der supplementärmotorischen Rinde (SMA), ebenfalls ein Teil des motorischen Systems sowie des anterioren Cingulums (ACC). Im Anhang findet sich die Tabelle A3-6.5.1-1 mit allen Koordinaten der Clustermaxima sowie deren lokaler Maxima einzeln aufgegliedert.

Verwendete Atlanten der FSL-Datenbank: Juelich Histological Atlas (Eickhoff et al. 2005), Harvard-Oxford Subcortical Structural Atlas (Frazier et al. 2005; Makris et al. 2006), Subthalamic Nucleus Atlas (Forstmann et al. 2012), Talairach Daemon Labels (Lancaster et al. 2000).

Das erwartete neuronale Netzwerk während der Vorbereitung der motorischen Reaktion, was das Bereitschaftspotenzial hervorruft, konnte bestätigt werden.

3.2.2.2 Nicht stotternde Kontrollprobanden

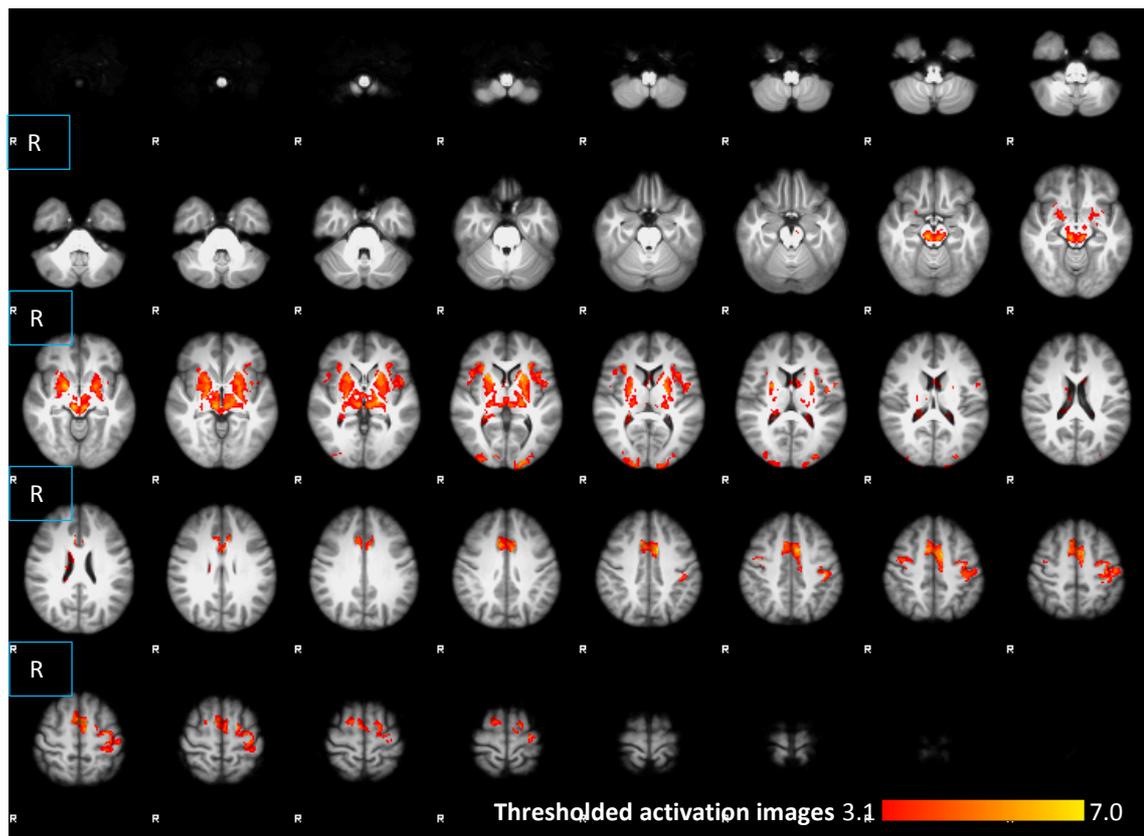


Abbildung 3.2.2-2: Allgemeines Aktivierungsmuster Kontrollprobanden

Gezeigt ist die Übersichtskarte des allgemeinen Aktivierungsmusters nicht stotternder Kontrollprobanden im Grundkontrast *cue > control*. Cluster *threshold* $Z = 3,1$, Clustersignifikanz $p = 0,05$. Die Aktivierungskarte wurde auf die gemittelte Anatomie der Gruppe geplottet.

Abbildung 3.2.2-2 veranschaulicht das Aktivierungsmuster der nicht stotternden Kontrollprobanden. Signifikant aktiviert sind nahezu die gleichen Strukturen, welche in der Übersichtskarte aller Teilnehmer bereits beschrieben worden sind (subkortikale Strukturen der Basalganglien, Teile der Inselrinde, kortikale Strukturen wie der Gyrus präcentralis als Teil der primärmotorischen Rinde, Teile der prämotorischen Rinde mit SMA sowie der IFG und ACC). Im Anhang findet sich die Tabelle A4-6.5.1-2 mit allen Koordinaten der Clustermaxima sowie deren lokale Maxima einzeln aufgegliedert. Verwendete Atlanten der FSL-Datenbank: Juelich Histological Atlas (Eickhoff et al. 2005), Harvard-Oxford Subcortical Structural Atlas (Frazier et al. 2005; Makris et al. 2006), Subthalamic Nucleus Atlas (Forstmann et al. 2012), Talairach Daemon Labels (Lancaster et al. 2000).

3.2.2.3 Stotternde Probanden

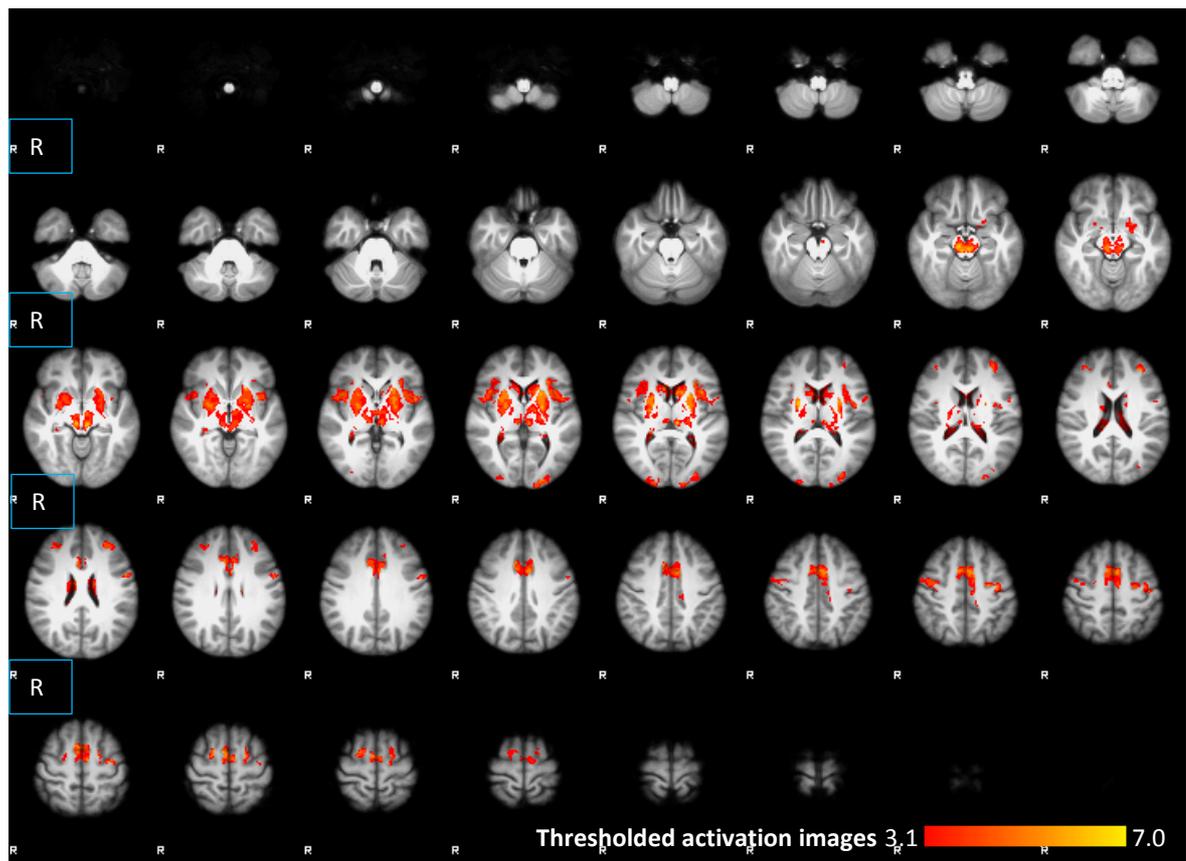


Abbildung 3.2.2-3: Allgemeines Aktivierungsmuster stotternde Probanden

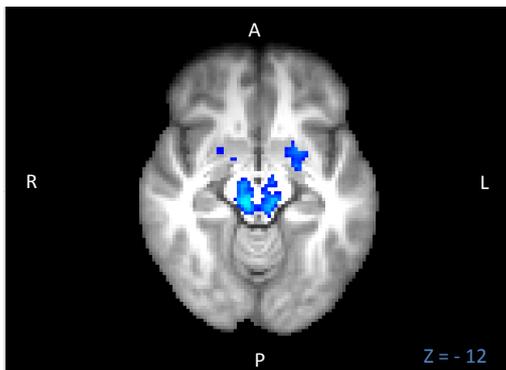
Gezeigt ist die Übersichtskarte des allgemeinen Aktivierungsmusters stotternder Probanden im Grundkontrast *cue > control*. Cluster *threshold* $Z = 3,1$, Clustersignifikanz $p = 0,05$. Die Aktivierungskarte wurde auf die gemittelte Anatomie der Gruppe geplottet.

Abbildung 3.2.2-3 veranschaulicht das allgemeine Aktivierungsmuster der stotternden Probanden. Signifikant aktiviert sind ebenfalls nahezu die gleichen Strukturen, welche in der Übersichtskarte aller Teilnehmer beschrieben worden sind (subkortikale Strukturen der Basalganglien, Teile der Inselrinde, kortikale Strukturen wie der Gyrus präcentralis als Teil der primärmotorischen Rinde, Teile der prämotorischen Rinde mit SMA sowie der IFG und ACC). Im Anhang findet sich die Tabelle A5-6.5.1-3 mit allen Koordinaten der Clustermaxima sowie deren lokale Maxima einzeln aufgegliedert. Verwendete Atlanten der FSL-Datenbank: Juelich Histological Atlas (Eickhoff et al. 2005), Harvard-Oxford Subcortical Structural Atlas (Frazier et al. 2005; Makris et al. 2006), Subthalamic Nucleus Atlas (Forstmann et al. 2012), Talairach Daemon Labels (Lancaster et al. 2000).

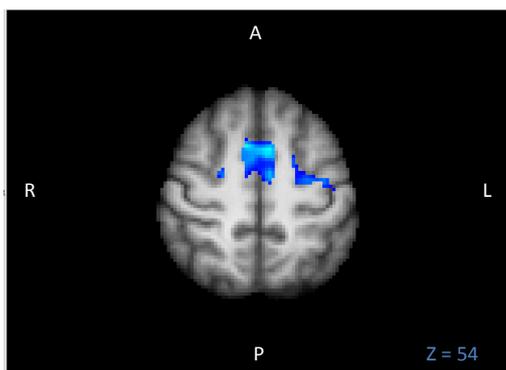
In der folgenden Übersicht sollen die wichtigsten Strukturen des neuronalen Netzwerkes während der Vorbereitungsphase zwischen nicht stotternden Kontrollprobanden (rechter Teil) und stotternden Probanden (linker Teil) in einer Gegenüberstellung verdeutlicht werden. Die signifikanten Aktivierungen der stotternden Teilnehmer sind in der Farbkodierung blau dargestellt, die der nicht stotternden Kontrollprobanden in der Farbkodierung rot. Alle Aktivitäten beziehen sich auf den Kontrast *cue* > *control* mit einem *cluster threshold* von $Z = 3,1$ mit einer Clustersignifikanz von $p = 0,05$.

Neuronales Netzwerk stotternder Probanden während der Vorbereitungsphase der motorischen Reaktion

Substantia nigra, Ncl. Ruber, Pallidum

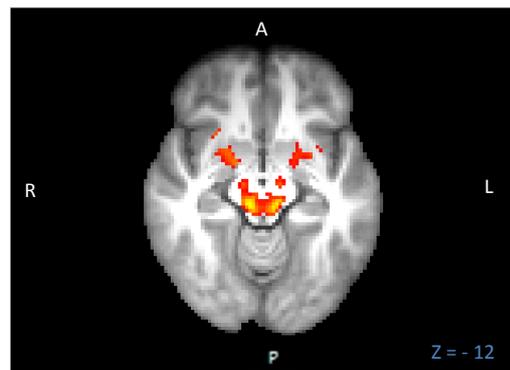


SMA, Gyrus präcentralis



Neuronales Netzwerk nicht stotternder Kontrollprobanden während der Vorbereitungsphase der motorischen Reaktion

Substantia nigra, Ncl. ruber, Pallidum



SMA, Gyrus präcentralis und postcentralis

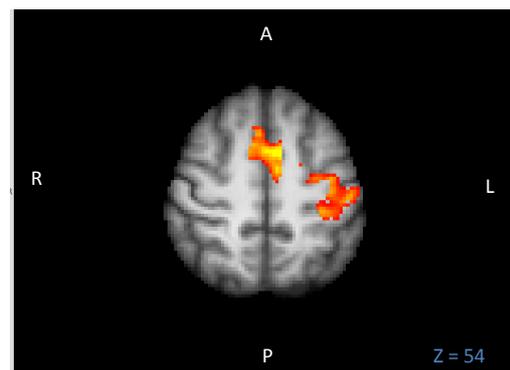
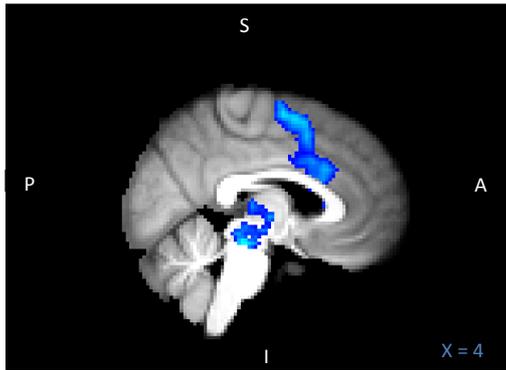


Abbildung 3.2.2-4: Allgemeines Aktivierungsmuster Vergleich I

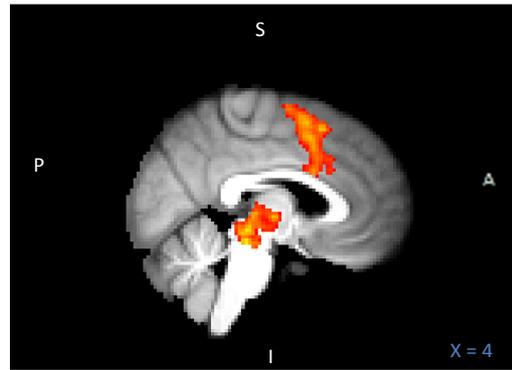
Abkürzungen: A – anterior, P – posterior, S – superior, I – inferior, R – rechts, L – links, SMA – supplementärmotorische Rinde, IFG – inferiorer frontaler Gyrus, ACC – anteriorer cingulärer Cortex

SMA, ACC, Basalganglien

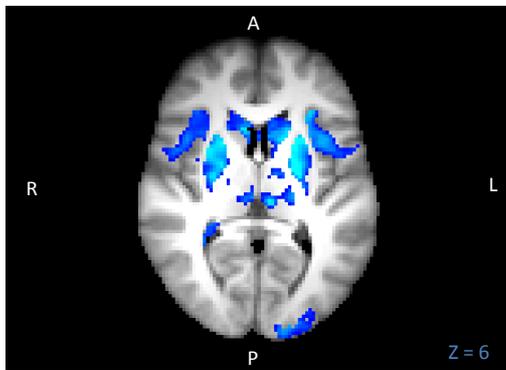


Basalganglien inkl. Striatum mit Putamen und Ncl. caudatus, Teile der Inselrinde, IFG

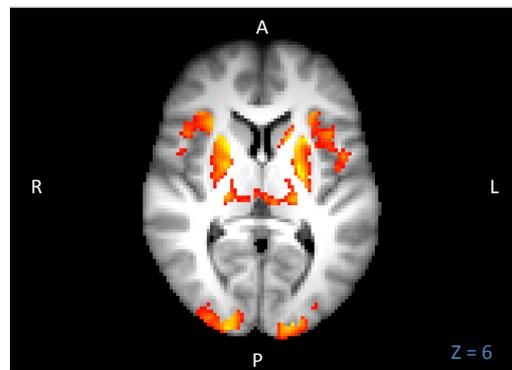
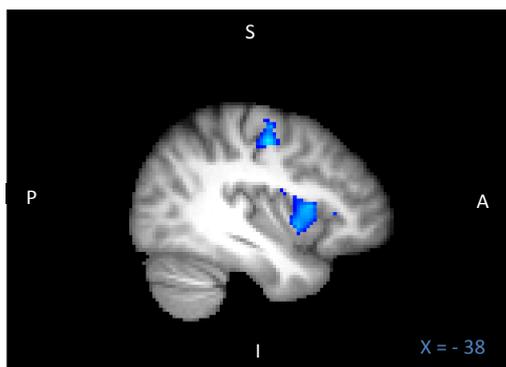
SMA, ACC, Basalganglien



Basalganglien inkl. Striatum mit Putamen und Ncl. caudatus, Teile der Inselrinde, IFG



Gyrus präcentralis, IFG, Inselrinde



Gyrus präcentralis, IFG, Inselrinde

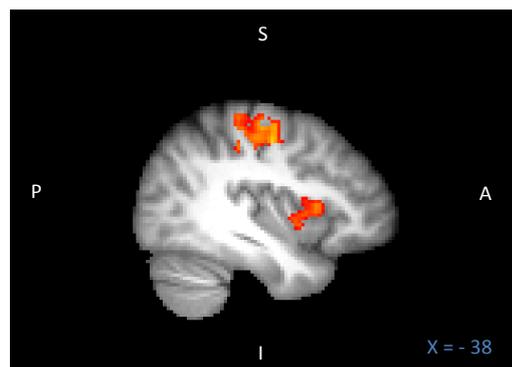


Abbildung 3.2.2-5: Allgemeines Aktivierungsmuster Vergleich II

Abkürzungen: A – anterior, P – posterior, S – superior, I – inferior, R – rechts, L – links, SMA – supplementär-motorische Rinde, IFG – inferiorer frontaler Gyrus, ACC – anteriorer cingulärer Cortex

Frage 1: Zeigen Personen mit Stottern im Gruppenvergleich eine veränderte Aktivierung während der Vorbereitungsphase einer motorischen Reaktion im Reaktionskonflikt *cue > control (Go/NoGo)*?

Während der Vorbereitung der motorischen Aufgabe, entsprechend dem Grundkontrast *cue > control*, konnte zwischen den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied gezeigt werden. Die Hypothese 1 (siehe 1.2.2) mit der Annahme, dass stotternde Probanden eine überhöhte Aktivierung während der Aufmerksamkeitsphase zur Vorbereitung der motorischen Reaktion in Bereichen wie dem primärmotorischen Cortex prä- oder supplementärmotorische Areale zeigen, konnte nicht bestätigt werden.

3.2.3 Interaktion der Substantia nigra (PPI) im generellen Aufmerksamkeitstest

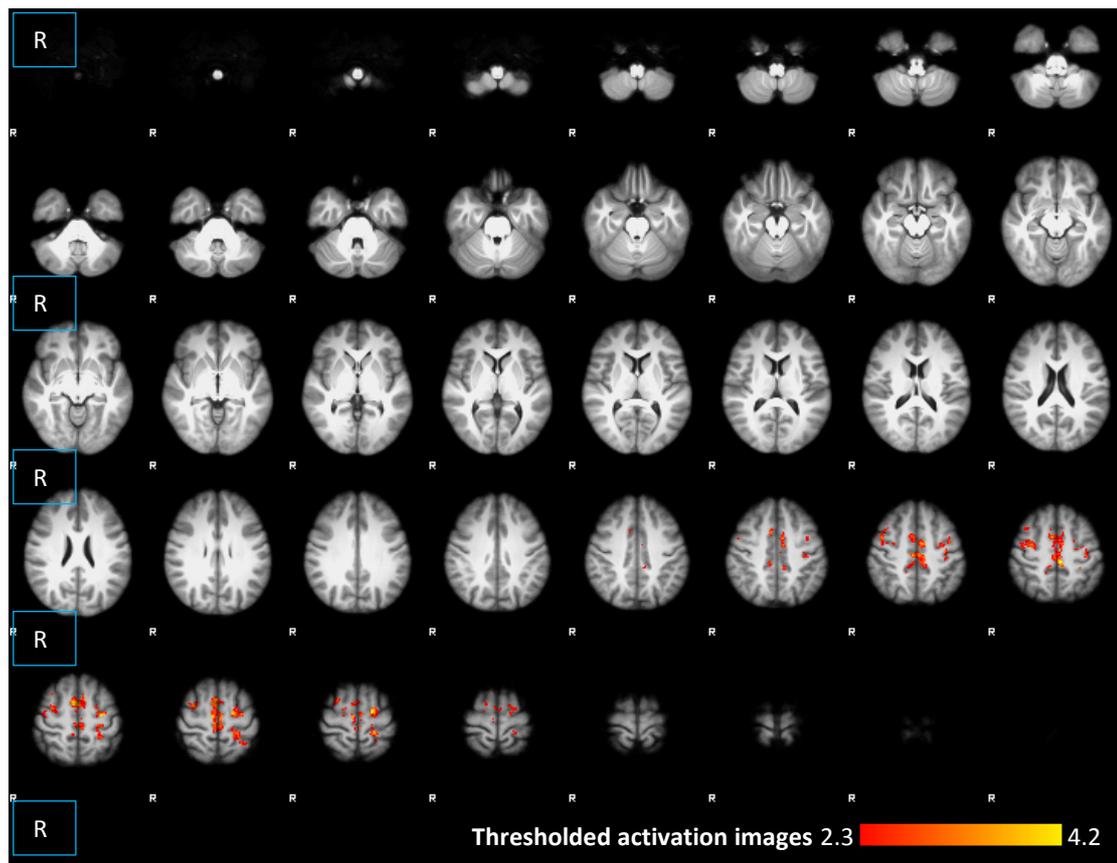
Um die zu klärende Frage zu beantworten, führen wir eine Konnektivitätsanalyse (Psycho-Physiologische Interaktion, siehe 1.1.5), ebenfalls spezifisch für die neuronale Aktivitäten während der aufgabeninduzierten Vorbereitungsphase der motorischen Reaktion, durch. Dabei wurde die Interaktion der SN mit kortikalen oder subkortikalen Regionen des Gehirns im Unterschied stotternder Probanden versus nicht stotternder Kontrollprobanden untersucht. Grundlage war das allgemeine Analysedesign, wie in 2.2.5.2 beschrieben. Alle Ergebnisse beziehen sich auf die Interaktion der SN während der Vorbereitungsphase, entsprechend dem Kontrast *cue > control*. Alle Ergebnisse beschreiben die positive Interaktion mit der SN. Alle Ergebnisse sind korrigierte Ergebnisse.

Bei der negativen Interaktion konnten nur im Rahmen des statistischen Modells *fixed effect* (somit nicht übertragbar auf die Gesamtbevölkerung) Ergebnisse erzielt werden, auf welche im Rahmen dieser Arbeit nicht näher eingegangen wird.

3.2.3.1 Gruppengemittelte Aktivierungsmuster

Frage 2: Zeigen Personen mit Stottern eine veränderte funktionelle Konnektivität der Substantia nigra während der Vorbereitungsphase der motorischen Reaktion im Reaktionskonflikt *cue > control (Go/NoGo)*?

Dargestellt ist die funktionelle Konnektivität zu kortikalen beziehungsweise subkortikalen Strukturen während der Vorbereitungsphase der motorischen Reaktion mit der SN.

3.2.3.1.1 Alle Teilnehmer (*group mean*)Abbildung 3.2.3-1: Konnektivität der SN (PPI) *group mean*

Gezeigt ist die Übersichtskarte der allgemeinen positiven Konnektivität der SN aller Teilnehmer (*group mean*) während der Vorbereitungsphase der motorischen Reaktion (*cue > control*). Cluster *threshold* $Z = 2,3$, Clustersignifikanz $p = 0,05$. Die Aktivierungskarte wurde auf die gemittelte Anatomie der Gruppe geplottet.

Abbildung 3.2.3-1 veranschaulicht die funktionelle Konnektivität zu kortikalen Strukturen während der Vorbereitungsphase mit der SN aller Teilnehmer (*group mean*). Dabei zeigen sich signifikant aktivierte kortikale Strukturen wie der supplementär-motorische Cortex mit Teilen der prämotorischen Rinde (BA 6) sowie der primärmotorische Cortex (M1, Gyrus präcentralis), Teile des somatosensorischen Cortex und Teile des Precuneus. Im Anhang findet sich die Tabelle A6-6.5.1-4 mit allen Koordinaten der Clustermaxima sowie deren lokale Maxima einzeln aufgegliedert. Verwendet wurden Atlanten der FSL-Datenbank: Juelich Histological Atlas (Eickhoff et al. 2005), Harvard-Oxford Subcortical Structural Atlas (Frazier et al. 2005; Makris et al. 2006), Subthalamic Nucleus Atlas (Forstmann et al. 2012), Talairach Daemon Labels (Lancaster et al. 2000). In den folgenden Übersichten (Abbildung 3.2.3-2, Abbildung 3.2.3-3) sollen die wichtigsten Strukturen der Konnektivitätsanalyse mit der SN während der Vorbereitungsphase der motorischen

Reaktion (*cue > control*) aller Teilnehmer hervorgehoben werden. Die signifikanten Aktivierungen sind mit einem *cluster threshold* von $Z = 2,3$ und mit einem Clustersignifikanzniveau von $p = 0,05$ gezeigt. Subkortikal signifikant aktivierte Strukturen der Basalganglien sind insbesondere das Putamen als Teil des Striatums, aber auch medial davon das Globus pallidus. Dargestellt ist die SMA rechts, Teile der prämotorischen Rinde (Gyrus präcentralis) links mit Anteilen des primär somatosensorischen Cortex sowie das Putamen rechts.

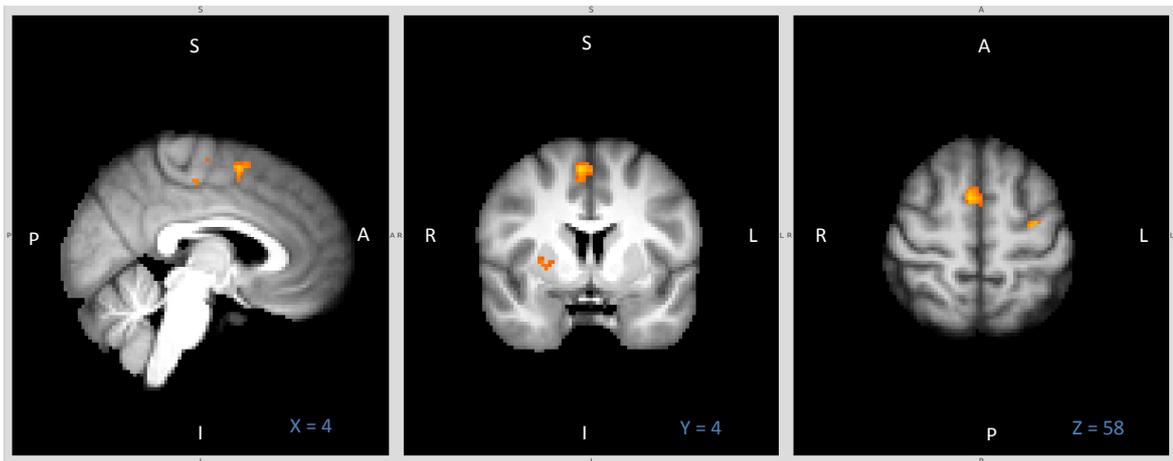


Abbildung 3.2.3-2: PPI-Alle Teilnehmer im Reaktionskonflikt *cue > control* 1

Gezeigt ist ein Ausschnitt der Übersichtskarte der allgemeinen positiven Konnektivität der SN aller Teilnehmer (*group mean*) während der Vorbereitungsphase der motorischen Reaktion (*cue > control*). *Cluster threshold* $Z = 2,3$, Clustersignifikanz $p = 0,05$, Voxel-Level $p = 0,001$. Alle Koordinaten befinden sich im MNI_152 space. Abk.: A – anterior, P – posterior, S – superior, I – inferior, R – rechts, L – links

Dargestellt ist das Putamen rechts, der primärmotorische Cortex rechts mit Anteilen des prämotorischen Cortex rechts.

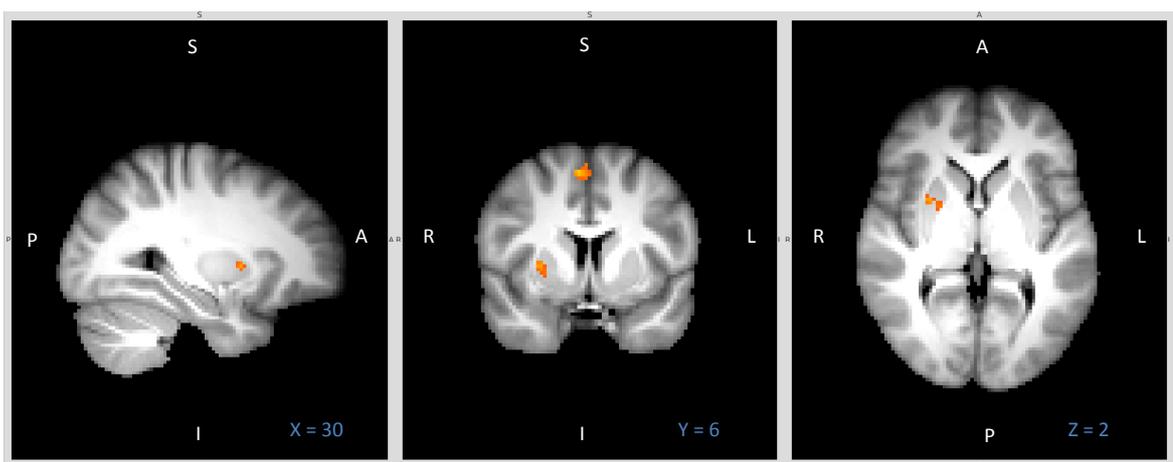


Abbildung 3.2.3-3: PPI-Alle Teilnehmer im Reaktionskonflikt *cue > control* 2

Gezeigt ist ein Ausschnitt der Übersichtskarte der allgemeinen positiven Konnektivität der SN aller Teilnehmer (*group mean*) während der Vorbereitungsphase der motorischen Reaktion (*cue > control*). *Cluster threshold* $Z = 2,3$, Clustersignifikanz $p = 0,05$, Voxel-Level $p = 0,001$. Alle Koordinaten befinden sich im MNI_152 space. Abk.: A – anterior, P – posterior, S – superior, I – inferior, R – rechts, L – links

3.2.3.1.2 Nicht stotternde Kontrollprobanden

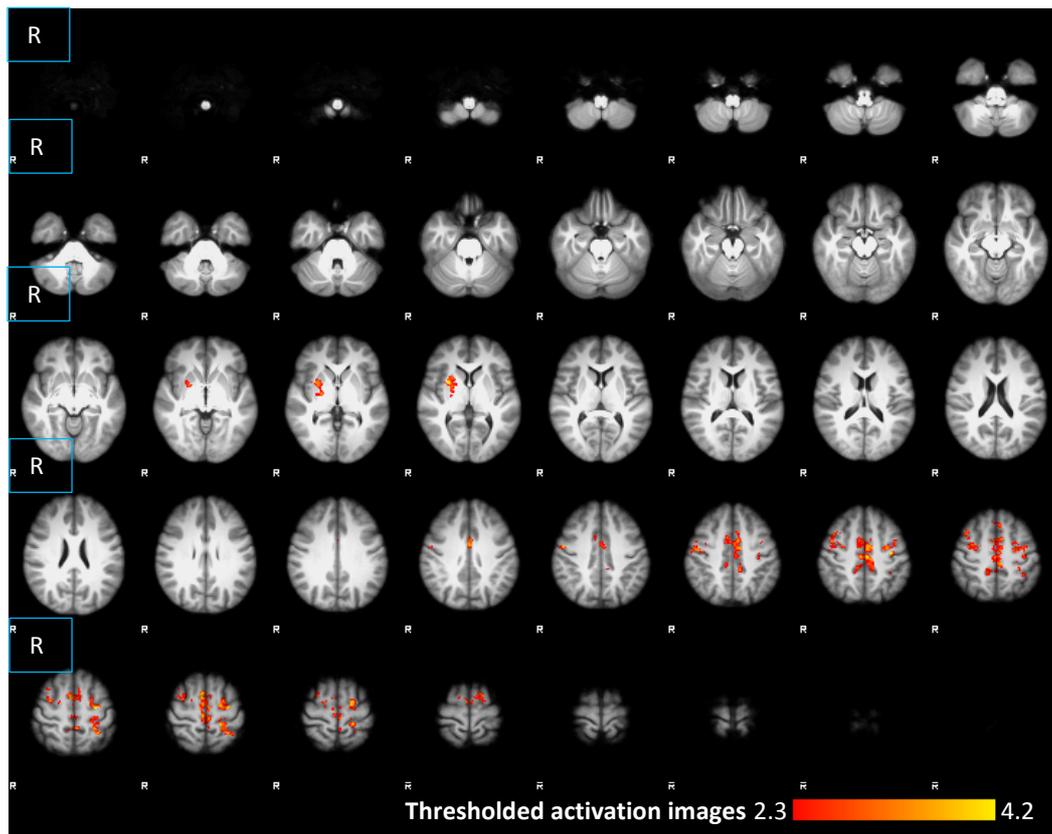


Abbildung 3.2.3-4: Konnektivität der SN (PPI) Kontrollprobanden

Gezeigt ist die Übersichtskarte für die positive Interaktion der SN, isoliert für Kontrollprobanden während der Vorbereitungsphase der motorischen Reaktion (*cue > control*).
 Cluster threshold $Z = 2,3$, Clustersignifikanz $p = 0,05$

Abbildung 3.2.3-4 veranschaulicht die funktionelle Konnektivität zu kortikalen beziehungsweise subkortikalen Strukturen während der Vorbereitungsphase der motorischen Reaktion mit der SN, isoliert für die Kontrollprobanden. Signifikant aktivierte kortikale Strukturen sind der Gyrus präcentralis, Teile der prämotorischen Rinde (BA 6) mit supplementärmotorischen Arealen sowie Teile des Precuneus. Zudem zeigen sich signifikant aktiviert Teile des somatosensorischen Cortex. Subkortikal signifikant aktivierte Strukturen der Basalganglien sind insbesondere das Putamen sowie medial davon der Globus pallidus, insbesondere rechts. Im Anhang findet sich die Tabelle A7-6.5.1-5 mit allen Koordinaten der Clustermaxima sowie deren lokale Maxima einzeln aufgegliedert. Verwendet wurden Atlanten der FSL-Datenbank: Juelich Histological Atlas (Eickhoff et al. 2005), Harvard-Oxford Subcortical Structural Atlas (Frazier et al. 2005; Makris et al. 2006), Subthalamic Nucleus Atlas (Forstmann et al. 2012), Talairach Daemon Labels (Lancaster et al. 2000).

In der folgenden Übersicht (Abbildung 3.2.3-5, Abbildung 3.2.3-6) sollen die wichtigsten Strukturen der Konnektivitätsanalyse mit der SN während der Vorbereitungsphase der motorischen Reaktion (*cue > control*), isoliert für die Kontrollprobanden, verdeutlicht werden. Die signifikanten Aktivierungen sind mit einem *cluster threshold* von $Z = 2,3$ und mit einem Clustersignifikanzniveau von $p = 0,05$ gezeigt. Dargestellt ist der prämotorische Cortex mit SMA rechts, der primärmotorische Cortex (Gyrus präcentralis) links, das Cingulum (anterior und posterior) rechts und links, der primär somatosensorische Cortex links, Gyrus frontalis superior und der paracinguläre Gyrus rechts.

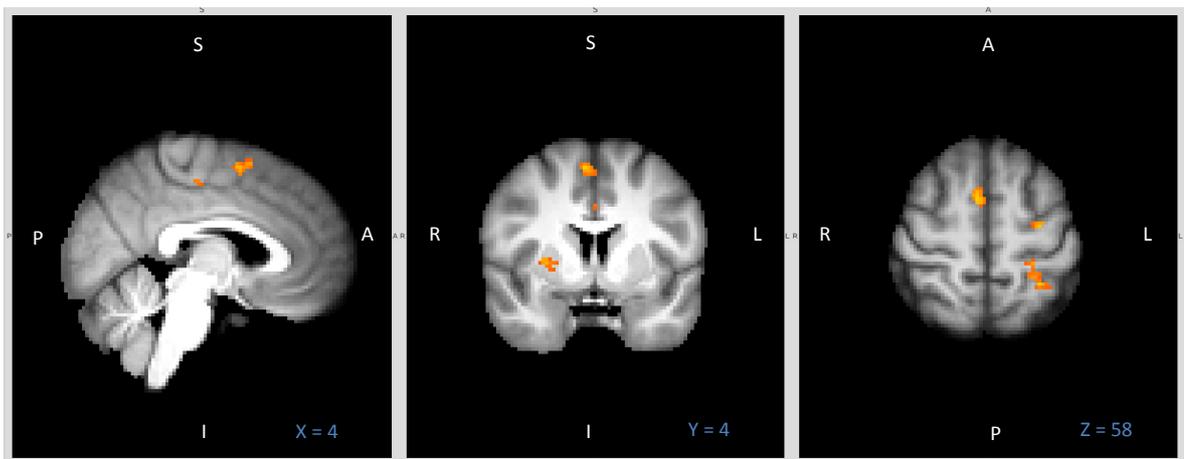


Abbildung 3.2.3-5: PPI-Kontrollen im Reaktionskonflikt *cue > control 1*

Gezeigt ist ein Ausschnitt der Übersichtskarte für die positive Interaktion der SN für Kontrollprobanden während der Vorbereitungsphase der motorischen Reaktion (*cue > control*).

Cluster threshold $Z = 2,3$, Clustersignifikanz $p = 0,05$, Voxel-Level $p = 0,001$. Alle Koordinaten befinden sich im MNI_152 space. Abk.: A – anterior, P – posterior, S – superior, I – inferior, R – rechts, L – links

Dargestellt ist das Putamen und der mediale Globus pallidus bilateral.

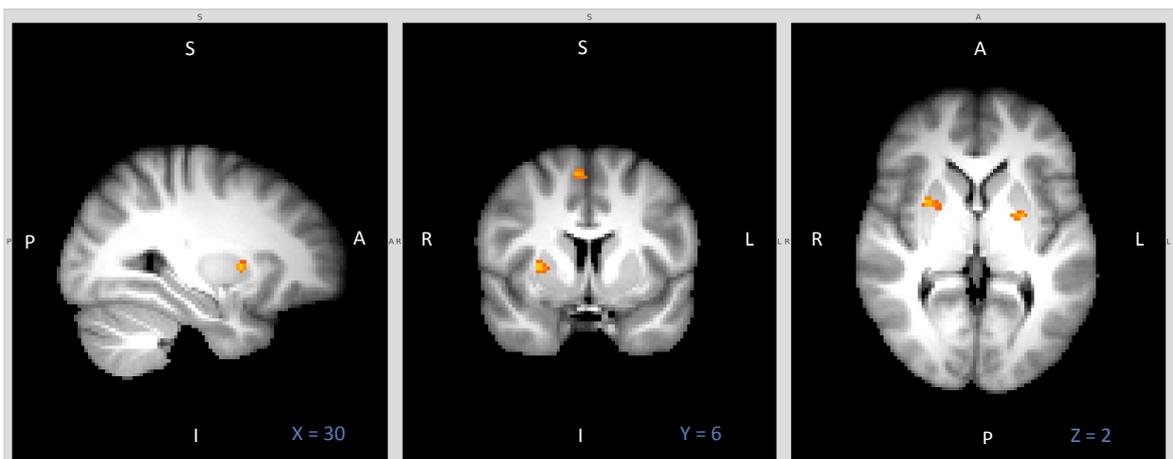


Abbildung 3.2.3-6: PPI-Kontrollen im Reaktionskonflikt *cue > control 2*

Gezeigt ist ein Ausschnitt der Übersichtskarte für die positive Interaktion der SN für Kontrollprobanden während der Vorbereitungsphase der motorischen Reaktion (*cue > control*).

Cluster threshold $Z = 2,3$, Clustersignifikanz $p = 0,05$, Voxel-Level $p = 0,001$. Alle Koordinaten befinden sich im MNI_152 space. Abk.: A – anterior, P – posterior, S – superior, I – inferior, R – rechts, L – links

3.2.3.1.3 Stotternde Probanden

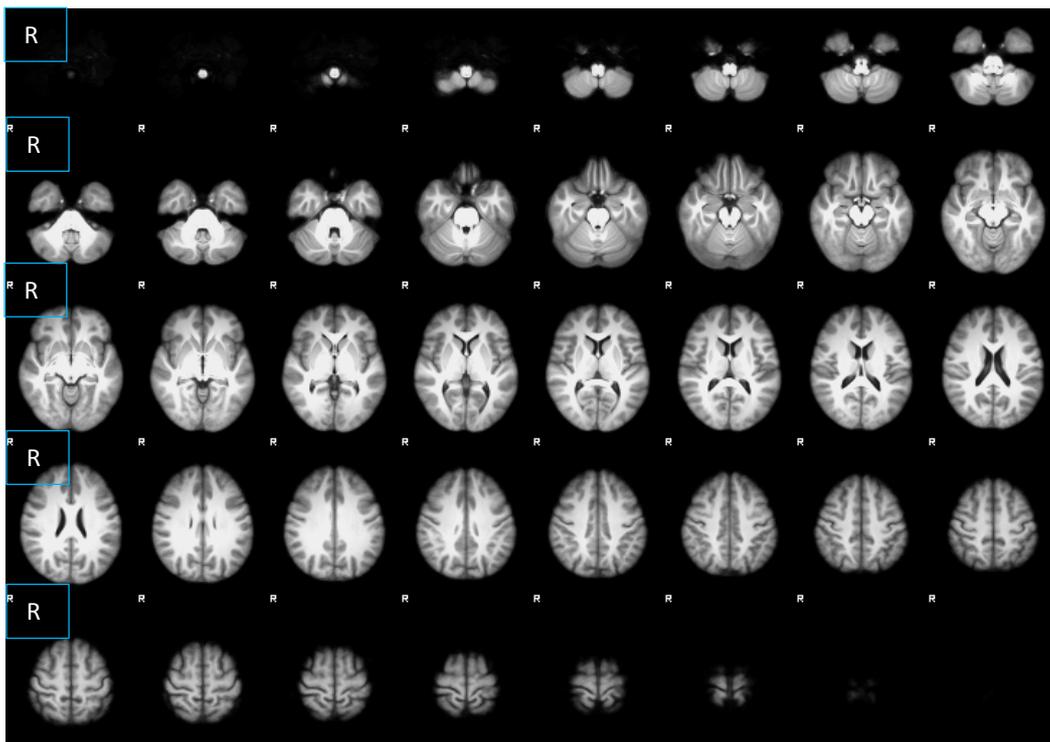


Abbildung 3.2.3-7: Konnektivität der SN (PPI) stotternder Probanden

Gezeigt ist die Übersichtskarte der positiven Konnektivität der SN, isoliert für stotternde Probanden während der Vorbereitungsphase der motorischen Reaktion (*cue > control*).
 Cluster *threshold* $Z = 2,3$, Clustersignifikanz $p = 0,05$

Abbildung 3.2.3-7 veranschaulicht exemplarisch die funktionelle Konnektivität der SN (positive Interaktion) zu kortikalen beziehungsweise subkortikalen Strukturen während der Vorbereitungsphase der motorischen Reaktion für die stotternden Probanden. Die Aktivierungskarte bleibt bei korrigierten Daten leer.

Abbildung 3.2.3-8 und Abbildung 3.2.3-9 zeigen die Ausschnitte derselben ausgewählten Schichten wie bei den Kontrollprobanden.

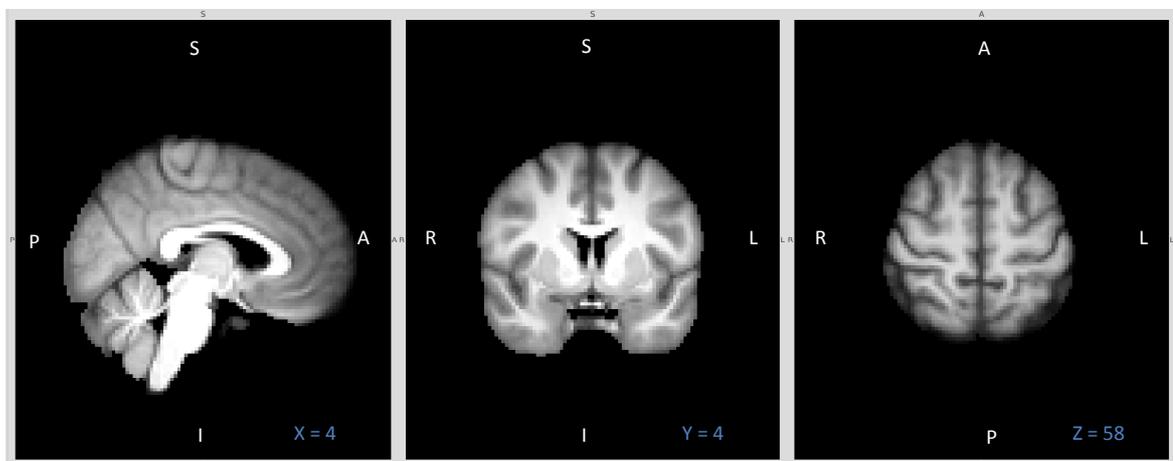


Abbildung 3.2.3-8: PPI-Stotternde im Reaktionskonflikt *cue > control* 1

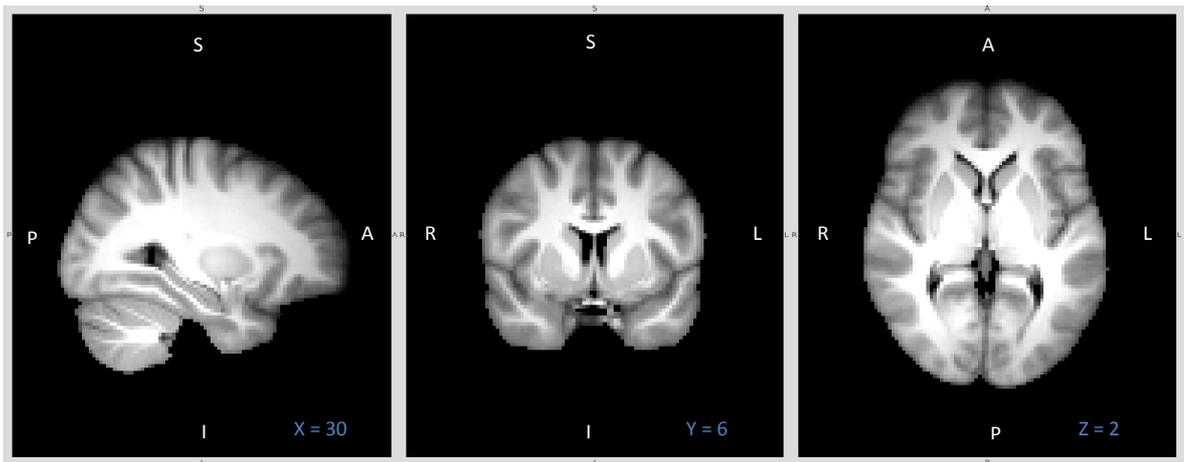


Abbildung 3.2.3-9: PPI-Stotternde im Reaktionskonflikt *cue > control 2*

Abbildung 3.2.3-8 und Abbildung 3.2.3-9 zeigen einen Ausschnitt der Übersichtskarte der positiven Interaktion der SN für stotternde Probanden während der Vorbereitungsphase der motorischen Reaktion (*cue > control*). *Cluster threshold* $Z = 2,3$, Clustersignifikanz $p = 0,05$, Voxel-Level $p = 0,001$. Alle Koordinaten befinden sich im MNI_152 space. Dargestellt sind die Schichten gleich zu den Schichten der Kontrollprobanden. Abk.: A – anterior, P – posterior, S – superior, I – inferior, R – rechts, L – links

3.2.3.2 Aktivierungsmuster PPI im Gruppenunterschied

3.2.3.2.1 Mehraktivierung nicht stotternde Kontrollprobanden

Abbildung 3.2.3-10 und Abbildung 3.2.3-11 veranschaulichen die Gruppenunterschiede für die funktionelle Konnektivität der SN zu kortikalen und subkortikalen Strukturen während der Vorbereitungsphase der motorischen Reaktion. Gezeigt sind Mehraktivierungen der Kontrollprobanden im Vergleich zu stotternden Probanden. Dargestellt sind der primäre somatosensorische Cortex, der superiore parietale Lappen sowie der Precuneus.

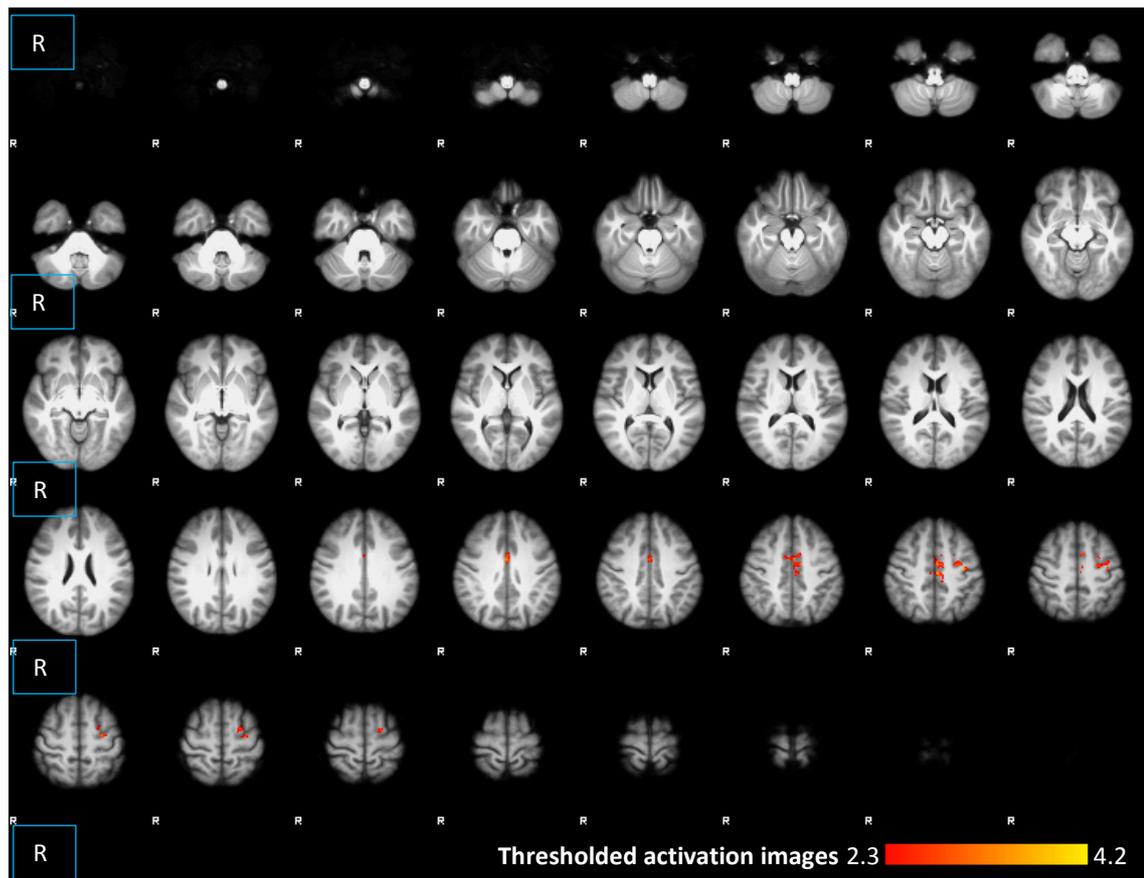


Abbildung 3.2.3-10: PPI-Gruppenunterschied Übersichtskarte Kontrollen > Stotternde

Gezeigt ist die Übersichtskarte der Gruppenunterschiede, hier Mehraktivierung der Kontrollprobanden im Vergleich zu stotternden Probanden für die Konnektivität der SN mit kortikalen Strukturen während der Vorbereitungsphase der motorischen Reaktion (*cue > control*).

Cluster threshold $Z = 2,3$, Clustersignifikanz $p = 0,05$, Voxel-Level $p = 0,001$. Alle Koordinaten befinden sich im MNI_152 space.

Tabelle 3.2.3-1: Clustermaxima mit lokalen Maxima PPI Kontrollen > Stotternde

Region	Cluster-Maximum ➤ Lokale Maxima	BA	x	y	z	Peak Z	Voxel
L primär somatosensorischer Cortex, superiorer parietaler Lappen, Precuneus		BA7, BA10, BA1, BA2, Ba3b, 5L, 7A, 7PC	-30	-46	58	4,02	20

cluster threshold $Z = 2,3$ und $p = 0,05$, $k > 14$

Dargestellt sind die Clustermaxima mit den dazugehörigen lokalen Maxima der PPI der gruppengemittelten Aktivierungsmuster für die Mehraktivierungen der Kontrollprobanden im **Kontrast cue > control** (PPI **positive Interaktion** der SN).

Verwendete Atlanten der FSL-Datenbank: Juelich Histological Atlas (Eickhoff et al. 2005), Harvard-Oxford Subcortical Structural Atlas (Frazier et al. 2005; Makris et al. 2006), Subthalamic Nucleus Atlas (Forstmann et al. 2012), Talairach Daemon Labels (Lancaster et al. 2000)

In der folgenden Abbildung 3.2.3-11 soll die wichtigste Struktur der Mehraktivierung der Kontrollprobanden, ausschnittsvergrößert mit einem *cluster threshold* von $Z = 2,3$ und einem Clustersignifikanzniveau von $p = 0,05$ hervorgehoben werden.

Dargestellt ist der primäre somatosensorische Cortex links.

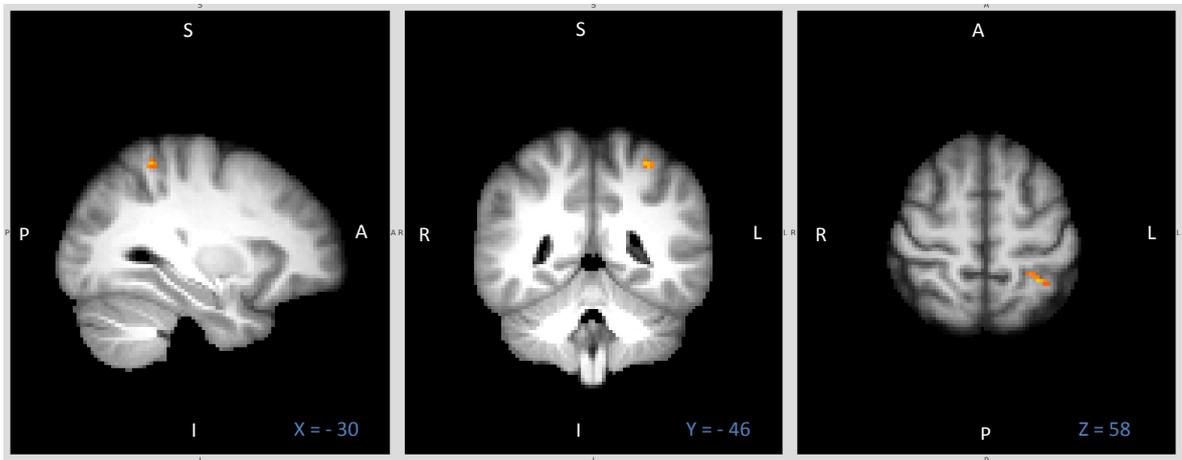


Abbildung 3.2.3-11: PPI-Gruppenunterschied Kontrollen > Stotternde

Gezeigt ist ein Ausschnitt der Übersichtskarte der Gruppenunterschiede, hier Mehraktivierung der Kontrollprobanden im Vergleich zu stotternden Probanden für die Konnektivität der SN mit kortikalen Strukturen während der Vorbereitungsphase der motorischen Reaktion (*cue > control*).

Cluster threshold $Z = 2,3$, Clustersignifikanz $p = 0,05$, Voxel-Level $p = 0,001$. Alle Koordinaten befinden sich im MNI_152 *space*. Abk.: A – anterior, P – posterior, S – superior, I – inferior, R – rechts, L – links

Kontrollprobanden zeigen eine stärkere Interaktion der SN, insbesondere im linken somatosensorischen Cortex während der Vorbereitungsphase der motorischen Reaktion.

3.2.3.2.2 Mehraktivierung stotternde Probanden

Abbildung 3.2.3-12 veranschaulicht den Gruppenunterschied für die funktionelle Konnektivität der SN zu kortikalen und subkortikalen Strukturen während der Vorbereitungsphase der motorischen Reaktion für Mehraktivierungen stotternder Probanden im Vergleich zu Kontrollprobanden, ausschnittsvergrößert mit einem *cluster threshold* von $Z = 2,3$ und einem Clustersignifikanzniveau von $p = 0,05$. Signifikant aktiviert sind IFG pars opercularis links sowie Teile des Occipitallappens. Zudem zeigen sich Mehraktivierungen im Bereich des prämotorischen Cortex und des Thalamus links.

Dargestellt sind der IFG pars opercularis links (BA 44, BA 45, BA 6) sowie Teile des visuellen Cortex links.

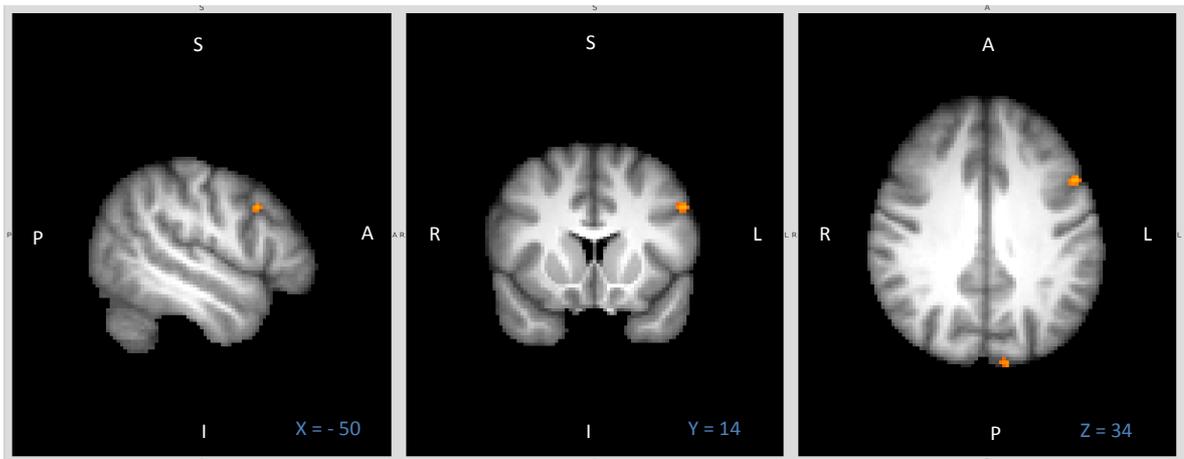


Abbildung 3.2.3-12: PPI-Gruppenunterschied Stotternde > Kontrollen

Gezeigt ist ein Ausschnitt der Übersichtskarte der Gruppenunterschiede, hier Mehraktivierung der stotternden Probanden im Vergleich zu Kontrollprobanden für die Konnektivität der SN mit kortikalen Strukturen während der Vorbereitungsphase der motorischen Reaktion (*cue > control*).

Cluster threshold $Z = 2,3$, Clustersignifikanz $p = 0,05$, Voxel-Level $p = 0,001$. Alle Koordinaten befinden sich im MNI_152 space. Abk.: A – anterior, P – posterior, S – superior, I – inferior, R – rechts, L – links

Tabelle 3.2.3-2 gibt eine Zusammenfassung der signifikant aktivierten Clustermaxima mit den dazugehörigen lokalen Maxima.

Tabelle 3.2.3-2: Clustermaxima mit lokalen Maxima PPI Stotternde > Kontrollen

Region	Cluster-Maximum ➤ Lokale Maxima	BA	x	y	z	Peak Z	Voxel
L Gyrus frontalis inferior (IFG) (pars opercularis), Gyrus frontalis medialis, prämotorischer Cortex		BA44, BA45, BA6	-52	14	34	3,82	17
L Thalamus			-10	-24	22	3,68	15
L Visueller Cortex (Occipitallappen, superiorer parietaler Lappen)		7A, V1 BA17, V2 BA18, BA19	-12	-92	36	3,65	25

cluster threshold $Z = 2,3$ und $p = 0,05$, $k > 14$

Dargestellt sind die Clustermaxima mit den dazugehörigen lokalen Maxima der PPI der gruppengemittelten Aktivierungsmuster für die Mehraktivierungen der stotternden Probanden im **Kontrast *cue > control*** (PPI **positive Interaktion** der SN).

Verwendete Atlanten der FSL-Datenbank: Juelich Histological Atlas (Eickhoff et al. 2005), Harvard-Oxford Subcortical Structural Atlas (Frazier et al. 2005; Makris et al. 2006), Subthalamic Nucleus Atlas (Forstmann et al. 2012), Talairach Daemon Labels (Lancaster et al. 2000)

Stotternde Probanden zeigen eine stärkere Interaktion der SN, insbesondere in den linken Gyrus frontalis inferior pars opercularis. Zudem zeigt sich eine stärkere Interaktion der SN zu Bereichen des prämotorischen Cortex und des Thalamus links in der Vorbereitung einer motorischen Reaktion.

Frage 2: Zeigen Erwachsene mit Stottern eine veränderte funktionelle Konnektivität der Substantia nigra während der Vorbereitungsphase einer motorischen Reaktion im Reaktionskonflikt (*Go/NoGo*)?

Kontrollprobanden zeigen eine stärkere Interaktion der SN während der Vorbereitungsphase der motorischen Reaktion, insbesondere in den linken somatosensorischen Cortex. Stotternde Probanden zeigen eine stärkere Interaktion während der Vorbereitungsphase der motorischen Reaktion, insbesondere in den linken IFG.

Die Interaktion zwischen SN und Motorcortex ist eingeschränkt. Die Referenzgruppe zeigt in den funktionellen Karten eine verstärkte frontostriatale Konnektivität, aber eine verringerte parietostriatale Konnektivität im Vergleich zu stotternden Probanden.

Hypothese 2 (siehe 1.2.2) mit der Annahme, dass stotternde Probanden eine veränderte funktionelle Konnektivität zu kortikalen Strukturen während der Aufmerksamkeitsphase zur Vorbereitung einer motorischen Reaktion zeigen, insbesondere die Annahme, dass es zu einer gesteigerten Ansteuerung zu links-inferior-frontalen und ventro-frontalen prämotorischen Regionen kommt, konnte bestätigt werden. Eine überhöhte Ansteuerung zu prämotorischen Arealen konnte nicht bestätigt werden.

3.2.3.3 Aktivierungsmuster PPI im Bezug zur Stotterschwere

Abbildung 3.2.3-13 und Abbildung 3.2.3-14 zeigen die Korrelation mit der Stotterschwere. Dabei wurde einmal positiv korreliert und einmal negativ korreliert.

Positive Korrelation: anteriores Cingulum (ACC) rechts

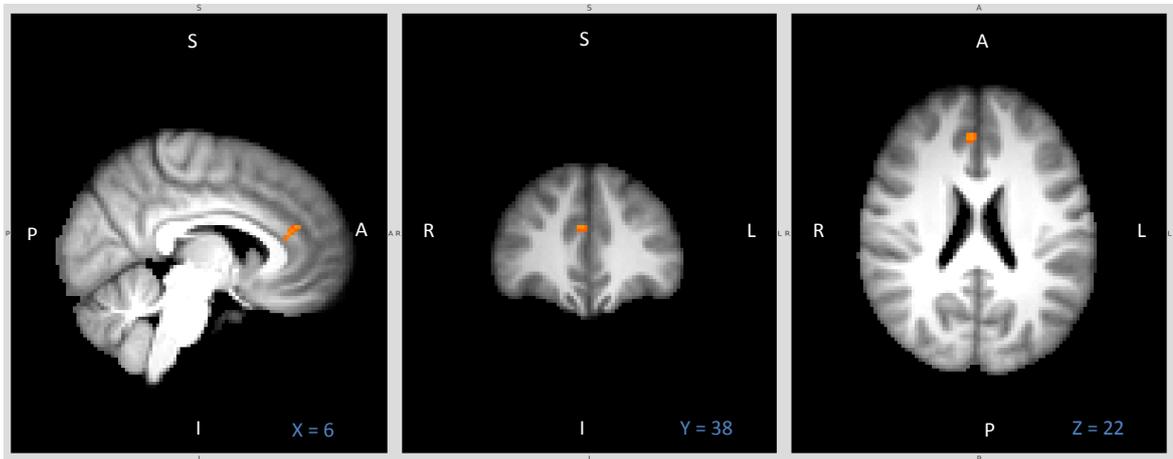


Abbildung 3.2.3-13: Positive Korrelation mit der Stotterschwere

Positive Korrelation mit der Stotterschwere für die Konnektivität der SN mit kortikalen Strukturen während der Vorbereitungsphase der motorischen Reaktion (*cue > control*)

Cluster threshold $Z = 2,3$, Clustersignifikanz $p = 0,05$, Voxel-Level $p = 0,001$. Alle Koordinaten befinden sich im MNI_152 space. Abk.: A – anterior, P – posterior, S – superior, I – inferior, R – rechts, L – links

Tabelle 3.2.3-3 zeigt die Clustermaxima mit den dazugehörigen lokalen Maxima für die positive Korrelation mit der Stotterschwere.

Tabelle 3.2.3-3: Clustermaxima mit lokalen Maxima positive Korrelation Stotterschwere

Region	Cluster-Maximum ➤ Lokale Maxima	BA	x	y	z	Peak Z	Voxel
R Gyrus cinguli (anterior)		BA32, BA24	4	38	22	3,57	38
	➤ R Gyrus cinguli (anterior)		6	34	18	3,56	
	➤ R Gyrus cinguli (anterior)		2	32	14	3,50	

cluster threshold $Z = 2,3$ und $p = 0,05$, $k > 14$

Dargestellt sind die Clustermaxima mit den dazugehörigen lokalen Maxima der PPI der gruppengemittelten Aktivierungsmuster für die positive Korrelation im Bezug zur Stotterschwere (% gestotterter Silben) im **Kontrast *cue > control*** (PPI **positive Interaktion** der SN).

Verwendete Atlanten der FSL-Datenbank: Juelich Histological Atlas (Eickhoff et al. 2005), Harvard-Oxford Subcortical Structural Atlas (Frazier et al. 2005; Makris et al. 2006), Subthalamic Nucleus Atlas (Forstmann et al. 2012), Talairach Daemon Labels (Lancaster et al. 2000)

Negative Korrelation: Gyrus frontalis superior (SFG) links

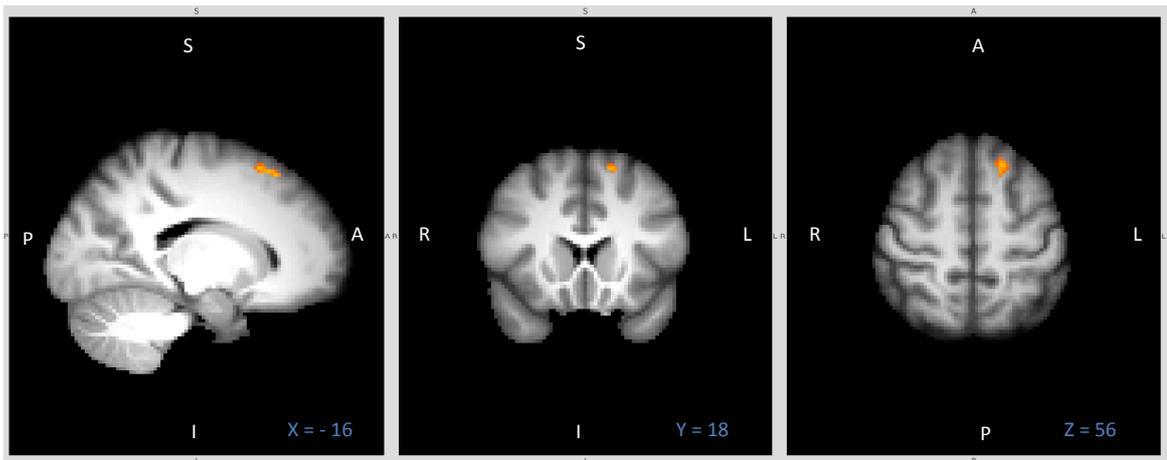


Abbildung 3.2.3-14: Negative Korrelation mit der Stotterschwere 1

Negative Korrelation mit der Stotterschwere für die Konnektivität der SN mit kortikalen Strukturen während der Vorbereitungsphase der motorischen Reaktion (*cue > control*)

Cluster threshold $Z = 2,3$, Clustersignifikanz $p = 0,05$, Voxel-Level $p = 0,001$. Alle Koordinaten befinden sich im MNI_152 space. Abk.: A – anterior, P – posterior, S – superior, I – inferior, R – rechts, L – links

Negative Korrelation: Supramarginaler Gyrus (anterior) links (PF L)

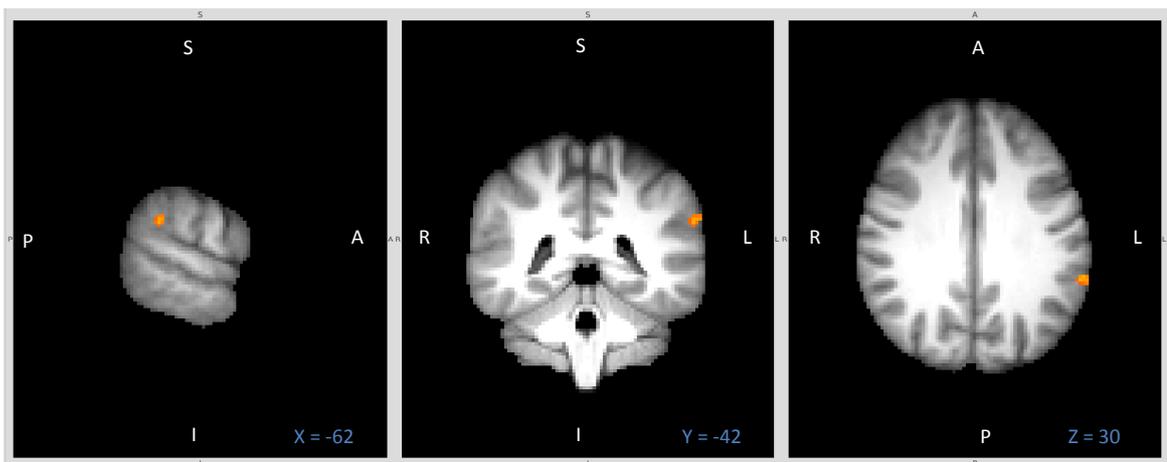


Abbildung 3.2.3-15: Negative Korrelation mit der Stotterschwere 2

Negative Korrelation mit der Stotterschwere für die Konnektivität der SN mit kortikalen Strukturen während der Vorbereitungsphase der motorischen Reaktion (*cue > control*)

Cluster threshold $Z = 2,3$, Clustersignifikanz $p = 0,05$, Voxel-Level $p = 0,001$. Alle Koordinaten befinden sich im MNI_152 space. Abk.: A – anterior, P – posterior, S – superior, I – inferior, R – rechts, L – links

Tabelle 3.2.3-4 zeigt die Clustermaxima mit den dazugehörigen lokalen Maxima für die negative Korrelation mit der Stotterschwere.

Tabelle 3.2.3-4: Clustermaxima mit lokalen Maxima negative Korrelation Stotterschwere

Region	Cluster-Maximum ➤ Lokale Maxima	BA	x	y	z	Peak Z	Voxel
L Gyrus frontalis superior , prämotorischer Cortex, mittlerer frontaler Cortex		BA6	-18	24	56	3,90	32
	➤ L Gyrus frontalis superior		-16	28	54	3,88	
	➤ L Gyrus frontalis superior, prämotorischer Cortex	BA6	-16	18	58	3,86	15
L Supramarginaler Gyrus (anterior und posterior) , parietales Operculum, inferiorer parietaler Lappen		PFm, PF L	-64	-40	30	3,84	27
R primär somatosensorischer Cortex , primärmotorischer Cortex, prämotorischer Cortex		BA3b, BA1, BA4a, BA6, BA4p, BA6	24	-30	72	3,99	15

cluster threshold Z = 2,3 und p = 0,05, k > 14

Dargestellt sind die Clustermaxima mit den dazugehörigen lokalen Maxima der PPI der gruppengemittelten Aktivierungsmuster für die negative Korrelation im Bezug zur Stotterschwere (% gestotterter Silben) im **Kontrast cue > control** (PPI **positive Interaktion** der SN).

Verwendete Atlanten der FSL-Datenbank: Juelich Histological Atlas (Eickhoff et al. 2005), Harvard-Oxford Subcortical Structural Atlas (Frazier et al. 2005; Makris et al. 2006), Subthalamic Nucleus Atlas (Forstmann et al. 2012), Talairach Daemon Labels (Lancaster et al. 2000)

Erwachsene mit Stottern zeigen mit zunehmender Stotterschwere eine vermehrte Interaktion der SN während der Vorbereitungsphase der motorischen Reaktion im Reaktionskonflikt *Go/NoGo* in das anteriore Cingulum rechts. Je milder das Stottern wird, desto mehr interagiert die SN in den Gyrus frontalis superior links und den supramarginalen Gyrus anterior links, was an die Aktivierungen der Referenzgruppe denken lässt.

3.3 Experiment 2 – funktionelle MRT-Daten – Hirnkorrelate des *Continuous Performance Test*

3.3.1 Individuelle Aktivierungsmuster

Die individuellen Aktivierungsmuster entsprechen denen aus Experiment 1 und sollen hier nicht gesondert aufgeführt werden.

3.3.2 Gruppengemittelte Aktivierungsmuster

Die gruppengemittelten Aktivierungsmuster entsprechen denen aus Experiment 1 und sind an dieser Stelle dargestellt worden (siehe 3.2.2). Da im Experiment 2 isoliert in Ergänzung zum Experiment 1 das Hauptinteresse auf den PPI-Analysen liegt, werden im

Weiteren nur diese Ergebnisse berichtet. Auf die Ergebnisse der gruppengemittelten Aktivierungsmuster soll an dieser Stelle nicht separat eingegangen werden.

3.3.3 Interaktion der Substantia nigra (PPI) im generellen Aufmerksamkeitstest

Um die zu klärende Frage zu beantworten, führen wir eine Konnektivitätsanalyse (Psycho-Physiologische Interaktion, siehe 1.1.5), spezifisch für die Aktivitäten während der aufgabeninduzierten Vorbereitungsphase der motorischen Reaktion, durch. Dabei wurde die Interaktion der linken SN, der rechten SN und der bilateralen SN mit kortikalen oder subkortikalen Regionen des Gehirns im Unterschied stotternde Probanden versus nicht stotternde Kontrollprobanden untersucht. Grundlage war das allgemeine Analysedesign, wie in 2.3.5.2 beschrieben. Alle Ergebnisse beziehen sich auf die Interaktion der SN während der Vorbereitung einer motorischen Reaktion, entsprechend dem Kontrast *cue > control*. Alle Ergebnisse beschreiben die positive Interaktion mit der SN, die negative Interaktion wurde in diesem Experiment nicht analysiert. Alle Ergebnisse sind unkorrigierte Ergebnisse. Im Experiment 2 wurde eine kleine Gruppengröße mit insgesamt nur neun Probanden verglichen, weswegen man die Ergebnisse nur sehr differenziert betrachten kann. Es handelt sich um eine Analyse, welche die Interaktionen der SN über ein zuvor bestimmtes *peak voxel* ermittelt. Es ist als Idee für weiterführende Studien zu betrachten, gleichzeitig als Bestätigung der im Experiment 1 aufgeführten Ergebnisse. Im Weiteren wird isoliert ausschließlich auf die Gruppenunterschiede der beiden untersuchten Probandenkollektive eingegangen.

3.3.3.1 Aktivierungsmuster mit der linken SN im Gruppenunterschied

3.3.3.1.1 Mehraktivierung nicht stotternde Kontrollprobanden

Abbildung 3.3.3-1 veranschaulicht die Gruppenunterschiede für die funktionelle Konnektivität der linken SN zu kortikalen und subkortikalen Strukturen während der Vorbereitung einer motorischen Reaktion. Gezeigt sind Mehraktivierungen der Kontrollprobanden im Vergleich zu stotternden Probanden. Dargestellt sind insbesondere die rechte Inselrinde, der rechte Lobus parietalis inferior, der linke Precuneus und das rechte Cingulum.

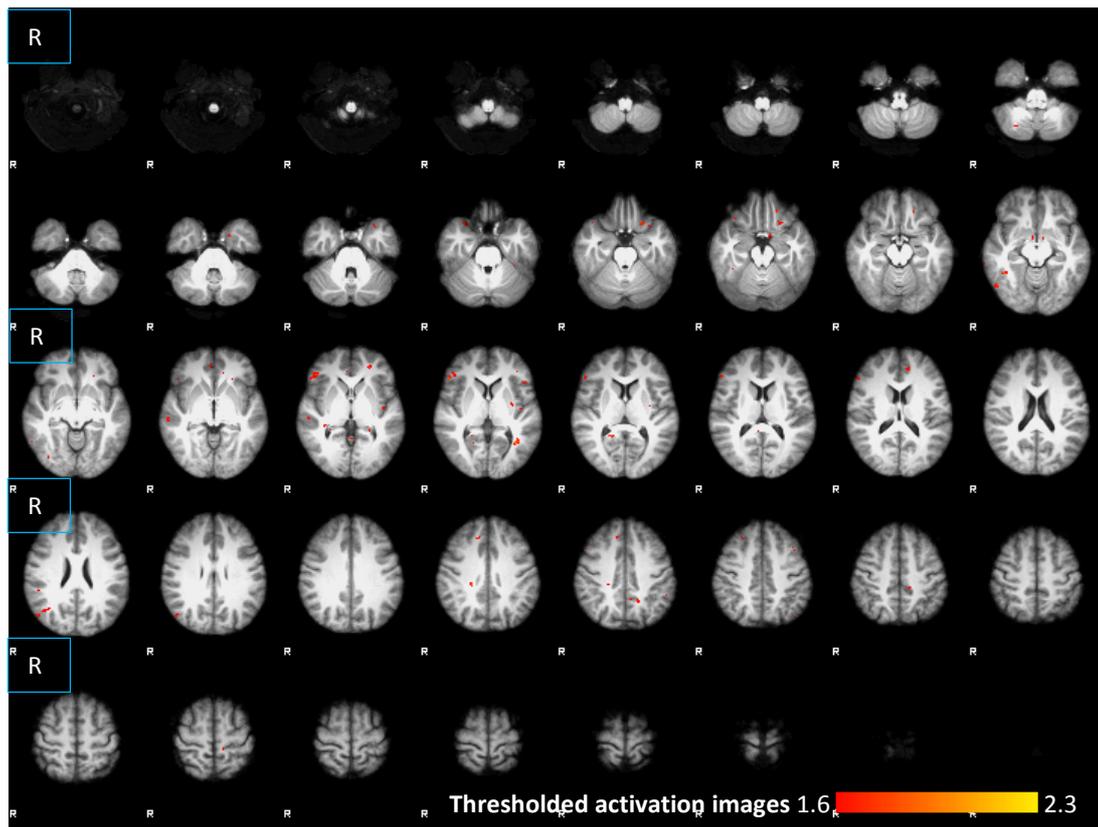


Abbildung 3.3.3-1: SN links Gruppenunterschied Übersichtskarte Kontrollen > Stotternde

Gezeigt ist die Übersichtskarte der Gruppenunterschiede, hier Mehraktivierung der Kontrollprobanden im Vergleich zu stotternden Probanden für die Konnektivität der linken SN mit kortikalen und subkortikalen Strukturen während der Vorbereitung einer motorischen Reaktion (*cue > control*). Alle Ergebnisse sind unkorrigiert mit einem *cluster threshold* $Z = 2,3$ und Cluster-signifikanz $p = 0,05$ (*uncorrected*). Alle Koordinaten befinden sich im MNI_152 space.

Tabelle 3.3.3-1: Clustermaxima PPI SN links Kontrollen > Stotternde

Region	Cluster-Maximum	BA	x	y	z	Peak Z	Voxel
R GM Broca Areal 45		Broca Areal 45	46	34	-2	1,92	84
L Gyrus frontalis inferior		-	-22	20	-22	2,05	20
R Lobus parietalis inferior		PGp R	52	-72	26	1,87	18
R Gyrus cinguli (posteriorer Anteil), L Precuneus, R visueller Cortex, R corpus callosum		V2 BA18, V1 BA17	20	-48	6	1,98	18
R paracingulärer Gyrus, Gyrus frontalis superior, Gyrus frontalis medialis		-	12	32	36	1,87	14
R Frontaler orbitaler Cortex, R temporalen Lappen		-	30	18	-26	1,96	14

unkorrigiert mit $p = 0,05$, $k > 14$

Dargestellt sind die Clustermaxima der PPI der linken SN der gruppengemittelten Aktivierungsmuster für die Mehraktivierungen der Kontrollprobanden im **Kontrast *cue > control*** (PPI **positive Interaktion** der linken SN). Verwendete Atlanten der FSL-Datenbank: Juelich Histological Atlas (Eickhoff et al. 2005), Harvard-Oxford Subcortical Structural Atlas (Frazier et al. 2005; Makris et al. 2006), Subthalamic Nucleus Atlas (Forstmann et al. 2012), Talairach Daemon Labels (Lancaster et al. 2000)

3.3.3.1.2 Mehraktivierung stotternde Probanden

Abbildung 3.3.3-2 veranschaulicht die Gruppenunterschiede für die funktionelle Konnektivität der linken SN zu kortikalen und subkortikalen Strukturen während der Vorbereitung einer motorischen Reaktion. Gezeigt sind Mehraktivierungen der stotternden Probanden im Vergleich zu Kontrollprobanden. Dargestellt sind insbesondere die linke SMA, der linke ACC, der linke IFG und der primäre somatosensorische Cortex.

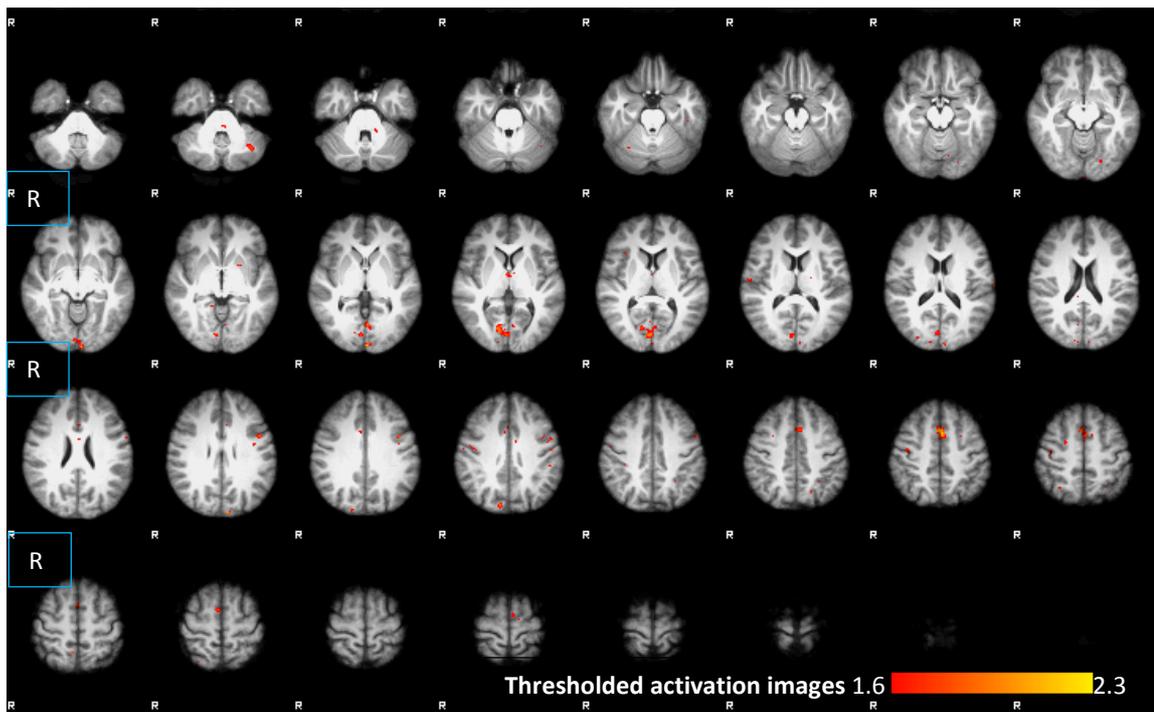


Abbildung 3.3.3-2: SN links Gruppenunterschied Übersichtskarte Stotternde > Kontrollen

Gezeigt ist die Übersichtskarte der Gruppenunterschiede, hier Mehraktivierung der stotternden Probanden im Vergleich zu Kontrollprobanden für die Konnektivität der linken SN mit kortikalen und subkortikalen Strukturen während der Vorbereitung der motorischen Reaktion (*cue > control*). Alle Ergebnisse sind unkorrigiert mit einem *cluster threshold* $Z = 2,3$ und Clustersignifikanz $p = 0,05$ (*uncorrected*). Alle Koordinaten befinden sich im MNI_152 space.

Tabelle 3.3.3-2: Clustermaxima PPI SN links Stotternde > Kontrollen

Region	Cluster-Maximum	BA	x	y	z	Peak Z	Voxel
R visueller Cortex		V1 BA17, V2 BA18	6	-82	6	2,19	242
R prämotorischer Cortex, R paracingulärer Cortex, R SMA		BA6	2	12	50	2,29	174
L visueller Cortex, Okzipital-lappen		V1 BA17, V2 BA18	-4	-98	-8	2,12	32
L primär somatosensorischer Cortex, L primär-motorischer Cortex (Gyrus präcentralis), L IFG		Broca Areal44, BA3b	-48	6	28	1,96	27
L visueller Cortex		V1/2; BA17/18	-2	-96	0	2,09	19

Region	Cluster-Maximum	BA	x	y	z	Peak Z	Voxel
R primärmotorischer Cortex, R primär somatosensorischer Cortex, R prämotorischer Cortex		BA4a, BA3b, BA6, BA4p, BA1	42	-12	48	1,82	18
R primärmotorischer Cortex (Gyrus präcentralis), R primär somatosensorischer Cortex, R prämotorischer Cortex		BA4p, BA4a, BA3b, BA6, BA3a, BA1	50	-6	38	1,8	17
L prämotorischer Cortex (SMA)		BA6, Broca Areal 44	-54	4	38	1,84	16
R Thalamus		-	2	-6	6	1,93	16
L Cerebellum posterior		-	-34	-60	-36	1,9	16

unkorrigiert mit $p = 0,05$, $k > 14$

Dargestellt sind die Clustermaxima der PPI der linken SN der gruppengemittelten Aktivierungsmuster für die Mehraktivierungen der stotternden Probanden im **Kontrast cue > control** (PPI **positive Interaktion** der linken SN).

Verwendete Atlanten der FSL-Datenbank: Juelich Histological Atlas (Eickhoff et al. 2005), Harvard-Oxford Subcortical Structural Atlas (Frazier et al. 2005; Makris et al. 2006), Subthalamic Nucleus Atlas (Forstmann et al. 2012), Talairach Daemon Labels (Lancaster et al. 2000)

3.3.3.2 Aktivierungsmuster mit der rechten SN im Gruppenunterschied

3.3.3.2.1 Mehraktivierung nicht stotternde Kontrollprobanden

Abbildung 3.3.3-3 veranschaulicht die Gruppenunterschiede für die funktionelle Konnektivität der rechten SN zu kortikalen und subkortikalen Strukturen während der Vorbereitung einer motorischen Reaktion. Gezeigt sind Mehraktivierungen der Kontrollprobanden im Vergleich zu stotternden Probanden. Dargestellt sind das rechte Cerebellum, rechter inferiorer temporaler Gyrus und das linke Putamen.

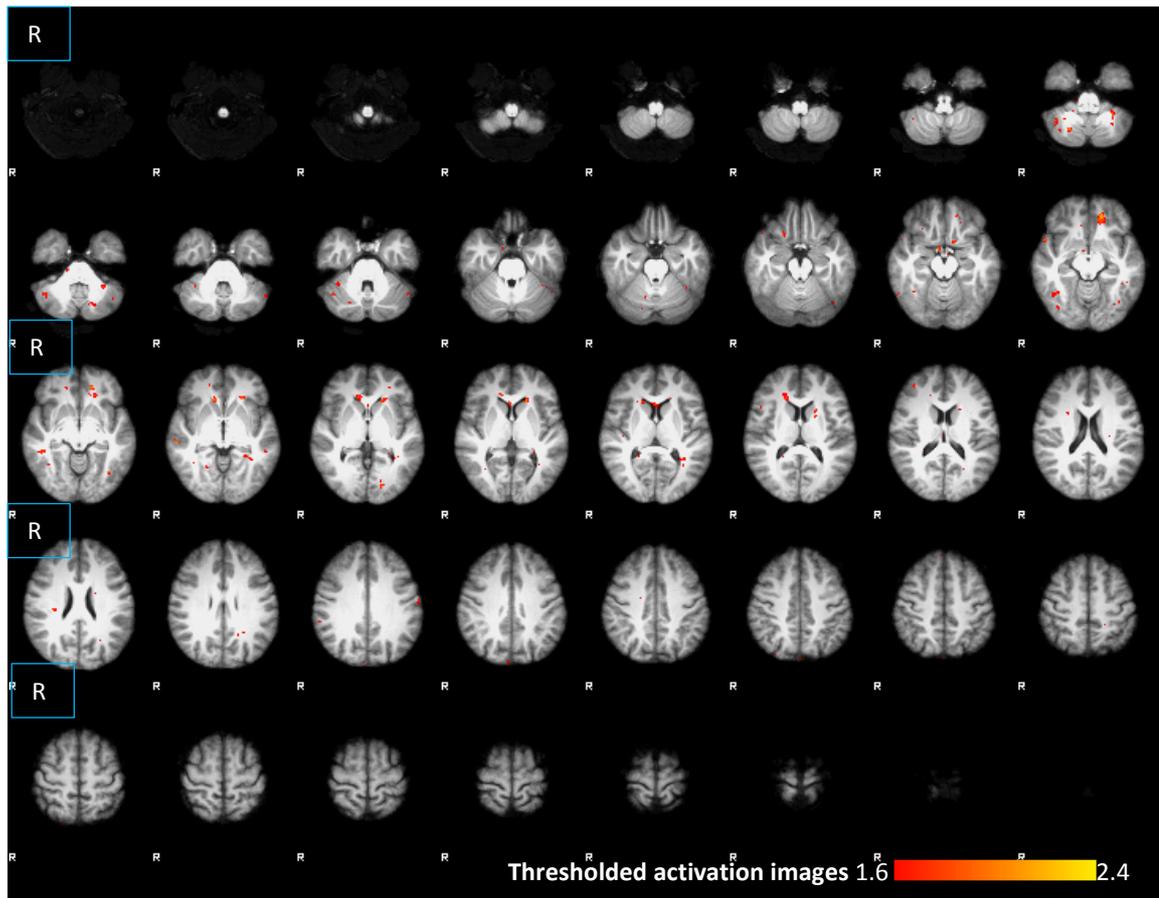


Abbildung 3.3.3-3: SN rechts Gruppenunterschied Übersichtskarte Kontrollen > Stotternde

Gezeigt ist die Übersichtskarte der Gruppenunterschiede, hier Mehraktivierung der Kontrollprobanden im Vergleich zu stotternden Probanden für die Konnektivität der rechten SN mit kortikalen und subkortikalen Strukturen während der Vorbereitung einer motorischen Reaktion (*cue > control*). Alle Ergebnisse sind unkorrigiert mit einem *cluster threshold* $Z = 2,3$ und Clustersignifikanz $p = 0,05$ (*uncorrected*). Alle Koordinaten befinden sich im MNI_152 space.

Tabelle 3.3.3-3: Clustermaxima PPI SN rechts Kontrollen > Stotternde

Region	Cluster-Maximum	BA	x	y	z	Peak Z	Voxel
R Inferiorer temporaler Gyrus, visueller Cortex		V5	46	-58	-10	1,89	30
L Corpus callosi, L Hippocampus		-	-26	-44	-4	1,84	26
R Cerebellum		-	36	-46	-34	1,91	21
L Putamen		-	-20	12	12	1,89	20
R Precuneus		-	0	-84	46	1,94	17
R Cerebellum		-	24	-66	-44	1,99	14

unkorrigiert mit $p = 0,05$, $k > 14$

Dargestellt sind die Clustermaxima der PPI der rechten SN der gruppengemittelten Aktivierungsmuster für die Mehraktivierungen der Kontrollprobanden im **Kontrast *cue > control*** (PPI **positive Interaktion** der rechten SN).

Verwendete Atlanten der FSL-Datenbank: Juelich Histological Atlas (Eickhoff et al. 2005), Harvard-Oxford Subcortical Structural Atlas (Frazier et al. 2005; Makris et al. 2006), Subthalamic Nucleus Atlas (Forstmann et al. 2012), Talairach Daemon Labels (Lancaster et al. 2000)

3.3.3.2.2 Mehraktivierung stotternde Probanden

Abbildung 3.3.3-4 veranschaulicht die Gruppenunterschiede für die funktionelle Konnektivität der rechten SN zu kortikalen und subkortikalen Strukturen während der Vorbereitung einer motorischen Reaktion. Gezeigt sind Mehraktivierungen der stotternden Probanden im Vergleich zu Kontrollprobanden. Dargestellt sind der linke Gyrus frontalis superior (SFG), die linke SMA als Teil des linken prämotorischen Cortex und der linke Gyrus paracinguli.

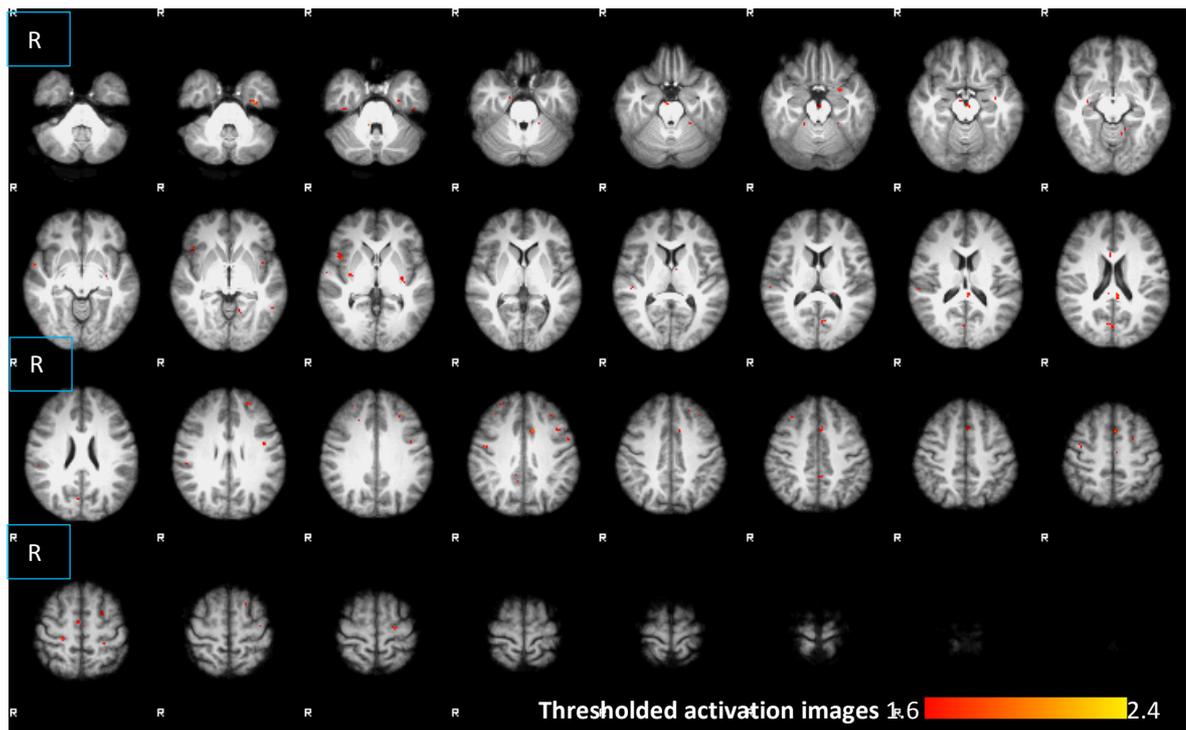


Abbildung 3.3.3-4: SN rechts Gruppenunterschied Übersichtskarte Stotternde > Kontrollen

Gezeigt ist die Übersichtskarte der Gruppenunterschiede, hier Mehraktivierung der stotternden Probanden im Vergleich zu Kontrollprobanden für die Konnektivität der rechten SN mit kortikalen und subkortikalen Strukturen während der Vorbereitung einer motorischen Reaktion (*cue > control*). Alle Ergebnisse sind unkorrigiert mit einem *cluster threshold* $Z = 2,3$ und Clustersignifikanz $p = 0,05$ (*uncorrected*). Alle Koordinaten befinden sich im MNI_152 space.

Tabelle 3.3.3-4: Clustermaxima PPI SN rechts Stotternde > Kontrollen

Region	Cluster-Maximum	BA	x	y	z	Peak Z	Voxel
L Gyrus frontalis superior, L paracingulärer Gyrus, L prämotorischer Cortex mit L SMA	BA6	-2	12	52	2,04	30	
L Hirnstamm	-	-4	-18	-14	2,0	23	
R Precuneus, R visueller Cortex, R superiorer parietaler Lappen	V2BA18, V1BA17	6	-72	22	1,94	20	
L Hippocampus	BA20	-32	-14	-36	2,01	18	
L Gyrus frontalis superior, L prämotorischer Cortex	BA6	-24	4	54	1,97	16	

Region	Cluster-Maximum	BA	x	y	z	Peak Z	Voxel
L paracinguläre Gyrus		-	-12	14	36	1,95	16

unkorrigiert mit $p = 0,05$, $k > 14$

Dargestellt sind die Clustermaxima der PPI der rechten SN der gruppengemittelten Aktivierungsmuster für die Mehraktivierungen der stotternden Probanden im **Kontrast cue > control** (PPI **positive Interaktion** der rechten SN). Verwendete Atlanten der FSL-Datenbank: Juelich Histological Atlas (Eickhoff et al. 2005), Harvard-Oxford Subcortical Structural Atlas (Frazier et al. 2005; Makris et al. 2006), Subthalamic Nucleus Atlas (Forstmann et al. 2012), Talairach Daemon Labels (Lancaster et al. 2000)

3.3.3.3 Aktivierungsmuster mit der bilateralen SN im Gruppenunterschied

3.3.3.3.1 Mehraktivierung nicht stotternde Kontrollprobanden

Abbildung 3.3.3-5 veranschaulicht die Gruppenunterschiede für die funktionelle Konnektivität der bilateralen SN zu kortikalen und subkortikalen Strukturen während der Vorbereitung einer motorischen Reaktion. Gezeigt sind Mehraktivierungen der Kontrollprobanden im Vergleich zu stotternden Probanden. Dargestellt sind der rechte IFG, das rechte Cerebellum und der linke Hippocampus.

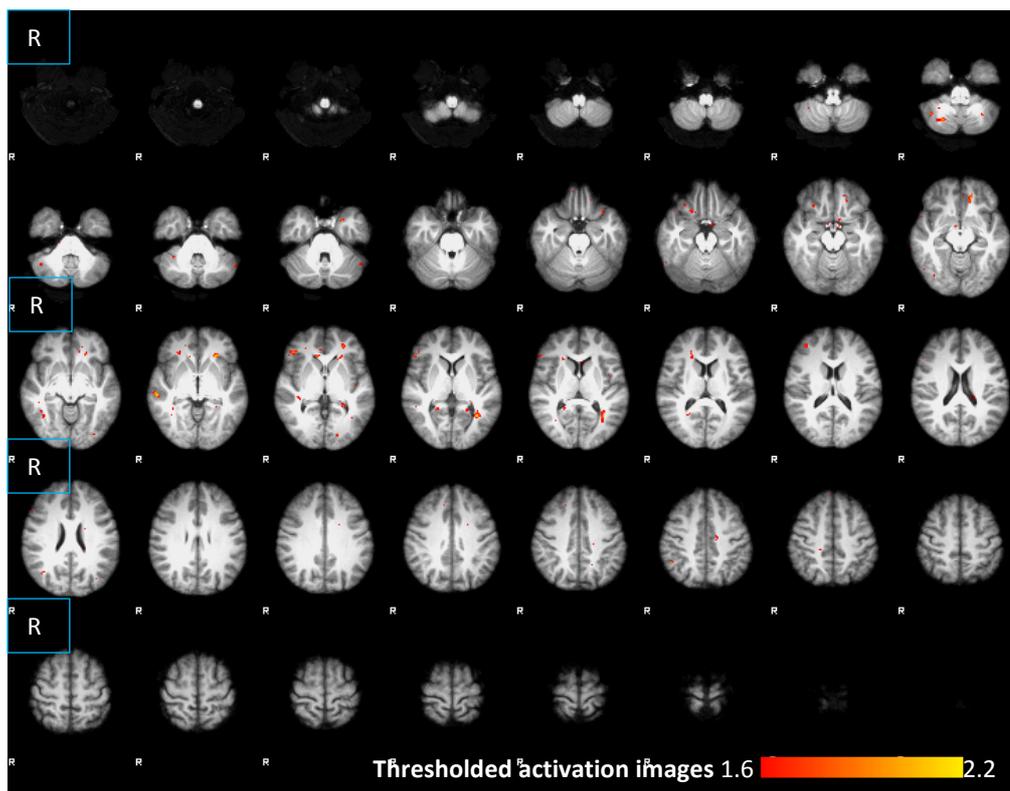


Abbildung 3.3.3-5: SN bilateral Gruppenunterschied Übersichtskarte Kontrollen > Stotternde

Gezeigt ist die Übersichtskarte der Gruppenunterschiede, hier Mehraktivierung der Kontrollprobanden im Vergleich zu stotternden Probanden für die Konnektivität der bilateralen SN mit kortikalen und subkortikalen Strukturen während der Vorbereitungsphase einer motorischen Reaktion (*cue > control*). Alle Ergebnisse sind unkorrigiert mit einem *cluster threshold* $Z = 2,3$ und Clustersignifikanz $p = 0,05$ (*uncorrected*). Alle Koordinaten befinden sich im MNI₁₅₂ space.

Region	Cluster-Maximum	BA	x	y	z	Peak Z	Voxel
		Broca Area					
R IFG		45	44	34	0	1,93	31
R Gyrus temporalis superior		BA21	60	-26	-4	2,16	28
R Cerebellum		-	24	-66	-44	1,98	26
L Hippocampus Ammonshorn, L							
Hippocampus Gyrus dentatus		-	-24	-42	0	1,87	25
R Cerebellum		-	42	-58	-46	2,05	21
		Broca Area					
R IFG		45	52	30	4	1,93	19

unkorrigiert mit $p = 0,05$, $k > 14$

Dargestellt sind die Clustermaxima der PPI der bilateralen SN der gruppengemittelten Aktivierungsmuster für die Mehraktivierungen der Kontrollprobanden im **Kontrast cue > control** (PPI **positive Interaktion** der bilateralen SN).

Verwendete Atlanten der FSL-Datenbank: Juelich Histological Atlas (Eickhoff et al. 2005), Harvard-Oxford Subcortical Structural Atlas (Frazier et al. 2005; Makris et al. 2006), Subthalamic Nucleus Atlas (Forstmann et al. 2012), Talairach Daemon Labels (Lancaster et al. 2000)

3.3.3.3.2 Mehraktivierung stotternde Probanden

Abbildung 3.3.3-6 veranschaulicht die Gruppenunterschiede für die funktionelle Konnektivität der bilateralen SN zu kortikalen und subkortikalen Strukturen während der Vorbereitung einer motorischen Reaktion. Gezeigt sind Mehraktivierungen der stotternden Probanden im Vergleich zu Kontrollprobanden. Dargestellt sind insbesondere die linke SMA sowie der IFG, außerdem der linke primärmotorische Cortex (Gyrus präcentralis) und der linke somatosensorische Cortex sowie der linke paracinguläre Gyrus.

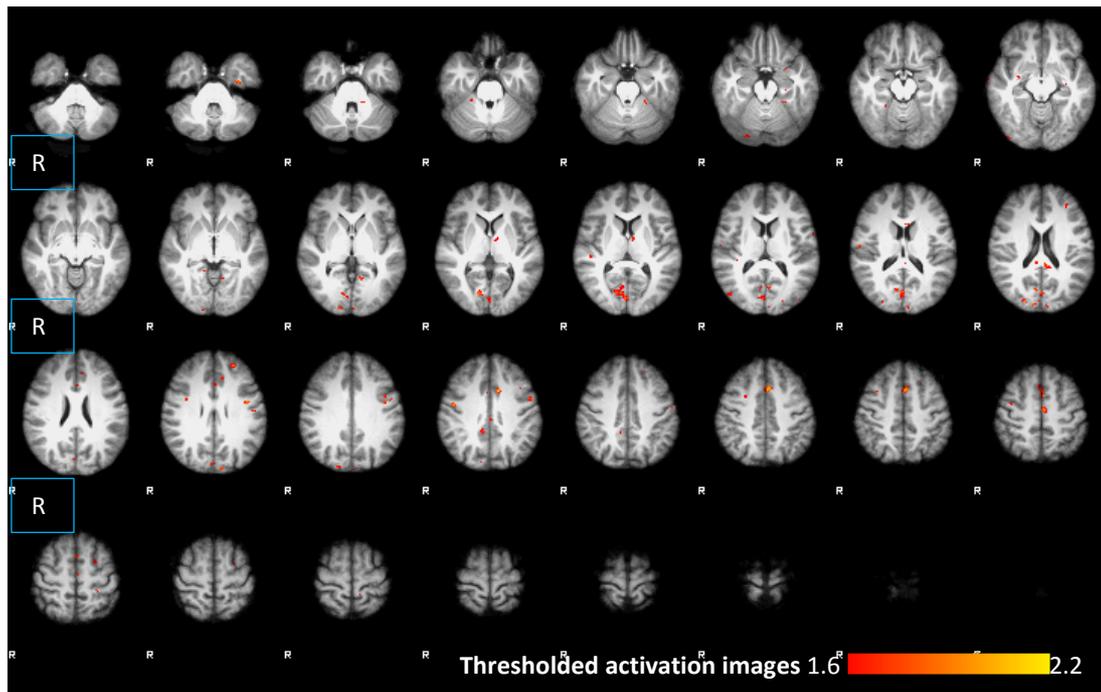


Abbildung 3.3.3-6: SN bilateral Gruppenunterschied Übersichtskarte Stotternde > Kontrollen

Gezeigt ist die Übersichtskarte der Gruppenunterschiede, hier Mehraktivierung der stotternden Probanden im Vergleich zu Kontrollprobanden für die Konnektivität der bilateralen SN mit kortikalen und subkortikalen Strukturen während des Aufmerksamkeitsassoziierten Netzwerkes (*cue > control*). Alle Ergebnisse sind unkorrigiert mit einem *cluster threshold* $Z = 2,3$ und Cluster-signifikanz $p = 0,05$ (*uncorrected*). Alle Koordinaten befinden sich im MNI_152 space.

Tabelle 3.3.3-6: Clustermaxima PPI SN bilateral Stotternde > Kontrollen

Region	Cluster-Maximum	BA	x	y	z	Peak Z	Voxel
R visueller Cortex		V1BA17, V2 BA18	4	-82	6	1,99	221
L SMA, L Gyrus paracinguli, L prämotorischer Cortex		BA6	-2	14	46	2,17	111
L Gyrus präcentralis, L primärmotorischer Cortex, L somatosensorischer Cortex		BA4a, BA4p	-44	-2	30	1,95	42
L SMA, L prämotorischer Cortex, L primärmotorischer Cortex		BA6, BA4a	-2	-12	54	1,98	25
R primärmotorischer Cortex, R primär somatosensorischer Cortex		BA4p, BA4a, BA6, BA3b	48	-6	36	2,09	22
L Gyrus paracingulin		-	-12	12	36	2,05	17
R visueller Cortex		V1BA17, V2BA18	16	-96	-2	1,88	15
R Precuneus, R Gyrus cinguli		-	10	-42	38	1,82	14
R visueller Cortex		V2BA18	18	-88	30	1,84	14

unkorrigiert mit $p = 0,05$, $k > 14$

Dargestellt sind die Clustermaxima der PPI der bilateralen SN der gruppengemittelten Aktivierungsmuster für die Mehraktivierungen der stotternden Probanden im **Kontrast cue > control** (PPI **positive Interaktion** der bilateralen SN). Verwendete Atlanten der FSL-Datenbank: Juelich Histological Atlas (Eickhoff et al. 2005), Harvard-Oxford Subcortical Structural Atlas (Frazier et al. 2005; Makris et al. 2006), Subthalamic Nucleus Atlas (Forstmann et al. 2012), Talairach Daemon Labels (Lancaster et al. 2000)

4. Diskussion

4.1 Interpretation

Bei der Steuerung des motorischen Systems, d. h. der Aktivität des striatalen Systems und darüber der Steuerung der Ausgangssignale des Thalamus zu kortikalen Strukturen, nimmt die Substantia nigra eine zentrale Rolle ein. In der vorliegenden Studie führen die Erwartung und die Vorbereitung auf eine motorische Reaktion (*Go-* versus *NoGo-* Antwort) zu einer starken Aktivierung der SN. Dabei konnte über die Kontrollprobanden die funktionelle Konnektivität zwischen der SN und dem Gyrus präcentralis als Teil der primärmotorischen Rinde (M1) sowie Teilen der prä- und supplementärmotorischen Rinde und des primär somatosensorischen Cortex gezeigt werden. Allesamt sind dies Regionen, die als aktivierende Eingangssignale für die motorische Bewegungsschleife – über Putamen, Globus pallidus, SMA und primärmotorischen Cortex – ein geschlossenes System darstellen. Diese Ergebnisse bestätigen das klassische Verständnis über die Interaktion der Basalganglien zu den kortikalen Strukturen (Alexander et al. 1986; Parent und Hazrati 1995) in Zusammenhang mit der kognitiven motorischen Kontrolle. Sie stehen ebenfalls im Zusammenhang mit früheren PPI-Ergebnissen bei der Untersuchung von sprachgesunden Kontrollprobanden (Köhler et al. 2016).

Stottern ist eine sprechmotorische Funktionsstörung, die einherzugehen scheint mit einer Dysregulation der Basalganglien und über die Substantia nigra als zentralem Steuerelement der Basalganglien sowie Hauptproduktionsort des Neurotransmitters Dopamin mit einer Dysregulation des dopaminergen Systems. In der vorliegenden Studie wurde dementsprechend eine irreguläre Beteiligung der SN während der Vorbereitung beziehungsweise während der Erwartung auf eine folgende motorische Reaktion erwartet.

Die zwei Hauptergebnisse lauten:

1. Die Konnektivität der SN variiert während der Vorbereitung und Erwartung einer motorischen Reaktion mit der Stotterschwere. Das bedeutet, dass eine Dysbalance und Dysregulierung in den Basalganglien und deren Regelkreisen anzunehmen ist. Die funktionelle Konnektivität der SN ist bei Probanden mit Stottern insbesondere zum Motorcortex hin eingeschränkt. Dies wiederum legt eine erschwerte Organisation und Reorganisation im kortiko-thalamikokortikalen Netzwerk nahe. Denn die Ergebnisse entstehen bei einer Aufgabe ohne tatsächliche Sprechanteile (Metzger et al. 2018).

2. Stotternde Probanden zeigen eine stärkere Interaktion der SN in den linken IFG pars opercularis sowie in Bereiche des prämotorischen Cortex und des Thalamus links während der Vorbereitung einer motorischen Reaktion (siehe Abbildung 3.2.3-12) (Metzger et al. 2018). Eine höhere Stotterschwere ist damit auch mit einer stärkeren Aktivierung, also mit einer stärkeren BOLD-Antwort, in der SN vergesellschaftet. Stotternde Probanden mit einer niedrigeren Stotterschwere hingegen zeigen weniger Aktivität in der SN. Dadurch, dass die verstärkte BOLD-Antwort die Aktivität der aktivierenden Neuronen und Interneuronen widerspiegelt (Logothetis et al. 2001), führt die verstärkte Aktivierung der SN bei stotternden Probanden mit einer besonders hohen Stotterschwere auch zu einer verstärkten Aktivierung der striatalen, striato-pallidalen, kortiko-subthalamikalen beziehungsweise kortiko-nigralen Neuronen (Metzger et al. 2018). Die PPI zeigt eine verstärkte funktionelle Konnektivität zwischen der SN und dem linken Gyrus supramarginalis/Lobulus parietalis inferior sowie dem linken superioren frontalen Gyrus (GFS) bei mildem Stottern; die funktionelle Konnektivität zum rechten ACC steigt mit zunehmender Stotterschwere. Möglicherweise ist die stärkere funktionelle Konnektivität zum linken fronto-parietalen Kontrollsystem notwendig, um die striatalen Neuronen ausreichend suffizient zu stimulieren, um darüber wiederum eine verstärkte Aktivität in Vorbereitung beziehungsweise Erwartung einer motorischen Reaktion der kontralateralen Seite (Drücken des Reaktionsknopfes rechtsseitig) als Teil der Selektion von Bewegungsprogrammen (Vincent et al. 2008) zu erzielen. Dies könnte möglicherweise für einen Kompensationsmechanismus in der Steuerung von Bewegungsabläufen bei stotternden Menschen sprechen. Gleichzeitig korreliert die präsynaptische Konzentration des Neurotransmitters Dopamin mit der Regulation zwischen aufmerksamkeitsassoziierten Netzwerken, wie in der Studie von Dang et al. 2012 gezeigt worden ist. Das frontoparietale Kontrollnetzwerk ist bei Arbeitsspeicherprozessen und bei Entscheidungsfindungen involviert. Möglicherweise ist es bei Personen, welche eine stärkere Stotterschwere aufweisen, stärker beteiligt. Dabei könnte es eine neuronale Ursache oder auch eine Kompensation sein.

Die Dysregulation beziehungsweise die Dysbalance in der SN bei stotternden Menschen wirft zwei Fragen auf:

1. Ist die stärkere Interaktion der SN in links-fronto-parietalen Rindenarealen als Ausdruck eines Kompensationsmechanismus zu den daraus resultierenden motorischen Dysfunktionen zu verstehen?

2. Kann man von einer Lateralisierungstendenz in linke Cortex-Areale zur Kompensation gestörter rechter Cortex-Areale ausgehen (Metzger et al. 2018)?

Auch in anderen Studien wie denen von Neumann et al. 2005, Giraud 2008, Kell et al. 2009, Lu et al. 2012 und Toyomura et al. 2015 wird die funktionelle Konnektivität der Basalganglien und deren prinzipieller Funktionen und Aufgaben beschrieben. All diesen Studien ist das Ergebnis gemein, dass die Aktivität in der SN mit zunehmender Stotterschwere steigt, jedoch nur bei Aufgaben, welche eine motorische Antwort vorbereiten – also in Erwartung einer motorischen Reaktion. In Studien, in denen die Untersuchungen während des tatsächlichen Sprechens durchgeführt worden sind, ist eine Hyperaktivität im Bereich des Hirnstamms auf Höhe der SN sowie im Ncl. subthalamicus und Ncl. ruber ebenfalls gezeigt worden. Gleichzeitig zeigt sich eine verringerte Aktivität in Bereichen des Motorcortex, welche mit Sprachproduktion und Artikulation vergesellschaftet sind (Watkins et al. 2008). Die Autoren diskutieren ihre Ergebnisse dahingehend, dass die Basalganglienschleifen Bewegungsselektionen unterstützen oder überhaupt ermöglichen und sich auf diese Weise gegenseitig konkurrierende motorische Programme hemmen, um damit einen flüssigen Ablauf der einzeln notwendigen motorischen Aktivitäten zu gewährleisten (Alm 2004). Demzufolge liegt die Vermutung nah, dass das Konzentrationsverhältnis des Neurotransmitters Dopamin entscheidend für ein flüssiges Sprechen ist. Nur wenn Dopamin vorhanden ist, ist eine Hemmung beziehungsweise Aktivierung dieses hoch sensiblen Regelkreises möglich. Die dopaminergen Neurone der SN pars compacta (SNc) versorgen das Striatum mit Dopamin. Gleichzeitig regulieren die Dopaminrezeptoren die striatale Aktivität über zwei Hauptwege: Über aktivierte D2-Rezeptoren, welche an der Präsynapse der SNc lokalisiert sind, wird die Ausschüttung von Dopamin und Glutamat inhibiert (Burns et al. 1978; Alm 2004; Perez und Stoeckle 2016). Diese Neurone erhalten ihren Input aus mehreren kortikalen Neuronen und glutamatergen Thalamus-Neuronen über exzitatorische Bahnen, also erregende Faserbahnen. Die hierüber wiederum aktivierten striatalen Neuronen schütten GABA aus und vermitteln hierüber einerseits via D1-Rezeptoren den direkten striatonigralen oder andererseits via D2-Rezeptoren den indirekten striatopallidalen Pfad (Burns et al. 1978; Alm 2004; Perez und Stoeckle 2016). Dabei verhalten sich die D1- und D2-Rezeptoren antagonistisch zueinander: Wenn Dopamin den D1-Rezeptor und hierüber den direkten striatonigralen Pfad aktiviert, ist gleichzeitig der D2-Rezeptor, welcher den indirekten striatopallidalen Pfad aktiviert, ge-

hemmt. Beim Stottern funktionieren diese striatalen D1- und D2-Rezeptoren auf irgendeine Art und Weise gegensätzlich. Auf diese Weise kann medikamentös mit Apomorphin (gemischter D1/D2-Rezeptor-Agonist) Stottern reduziert werden – genau wie mit D2-Rezeptorblockern wie Haloperidol. Das heißt, es scheint über die Stimulation des D1-Rezeptors (direkte Bahn) beziehungsweise über die Blockierung des D2-Rezeptors (indirekte Bahn) flüssiges Sprechen induziert zu werden (Burns et al. 1978; Alm 2004; Perez und Stoeckle 2016). Wenn man die Regelkreise der Basalganglien so vereinfacht versteht, heißt das, dass sich die stimulierten D1-Rezeptoren beim Stottern den direkten Weg erleichtern und demzufolge die Selektion der notwendigen motorischen Programme. Gleichzeitig verringert sich über die Blockierung der D2-Rezeptoren der hemmende Einfluss des indirekten Wegs, worüber die fokussierte Selektion der motorischen Programme leichter und somit flüssiges Sprechen möglicher wird.

Mit dem Medikament Pagoclon, welches als GABA_A-Rezeptor-Agonist den Effekt des D1-vermittelten Weges steigert (Maguire et al. 2010), zeigen sich ähnliche Effekte. Pagoclon dockt am GABA_A-Rezeptor an. Darüber wird eine direkte Aktivierung der SNr (SNr) ermöglicht. Hierüber können wiederum die Inputs aus dem direkten und indirekten Weg zusammenlaufen und die Outputs für die Basalganglien und den Thalamus generiert werden. Es wird vermutet, dass beide Teile der SN, also SNr und SNc, in der Pathophysiologie des Stotterns involviert sind.

Beobachtungen über FDOPA-PET-Analysen mit markiertem Dopamin im Striatum (Wu et al. 1997) stützen die Theorie der überhöhten Dopamin-Freisetzung in nigrostriatalen Neuronen. FDOPA beziehungsweise die Anreicherung von FDOPA im Gehirn spiegelt den Transport, die vesikuläre Aufnahme in der Präsynapse der nigrostriatalen Neuronen und auch die Decarboxylierung wider (Wu et al. 1997; Kyono et al. 2011). Die Dopamin-Freisetzung zum Striatum hin wird über die oben beschriebenen D2-Rezeptoren an der Präsynapse nigrostriataler Neurone gehemmt. Diese Hemmung könnte beim Stottern gestört sein. Gleichwohl lässt sich hierüber der hyperdopaminerge Zustand allerdings nicht vollständig erklären. D2-Rezeptorblocker wie Haloperidol unterstützen die Steigerung des extrazellulären Dopamins im Striatum, daher scheint es eigentlich kontra-induziert. Die D2-Rezeptorblockade scheint also hauptsächlich den direkten Weg über D1-Rezeptoren zu erleichtern. Demzufolge könnte man vermuten, dass es eine Fehlproportion in der Rezeptorverteilung zu geben scheint. Die Expression dieses Rezeptors ist gene-

tisch über die Gene *DRD1* und *DRD2* festgelegt (Comings und MacMurray 2006; Lan et al. 2009). Polymorphismen dieses Gens scheinen wiederum mit Stottern assoziiert zu sein (Comings und MacMurray 2006; Lan et al. 2009). Dabei ist nicht klar, ob die Steigerung der Aktivität der SNc, der SNr oder beiden Teilen zugesprochen werden kann. Die stärkere Aktivität der SN ist begleitet von einer Normalisierung der cerebellären Aktivität. Es ist gezeigt worden, dass eine Überaktivität im Cerebellum mit unflüssigem Sprechen vergesellschaftet ist, während eine normalisierte Aktivität flüssiges Sprechen verstärkt (Wu et al. 1995; Brown et al. 2005; Budde et al. 2014). Die Basalganglien vermitteln ihre Informationen zum Cerebellum über die D2-Rezeptoren, also auf indirektem Weg (Hoshi et al. 2005). Diese Reduktion zum Cerebellum in Kombination mit einer verstärkten Aktivität der SN stützt die Theorie, dass die Unterdrückung beziehungsweise Hemmung des indirekten Weges über den D2-Rezeptor flüssiges Sprechen begünstigt.

In einer anderen Studie von Giraud (2008) wird wiederum eine negative Korrelation der Aktivität der SN zur Stotterschwere beschrieben, was der Theorie – Hemmung des Weges über den D2-Rezeptor – unterstützt flüssiges Sprechen, entgegensteht. Allerdings widersprechen sich die Ergebnisse zu den Resultaten von Watkins et al. (2008), welche dieselbe Aufgabenkonstellation verwendet haben. Ein Erklärungsansatz hierfür könnte die enge räumliche Nähe der einzelnen Strukturen der Basalganglien zueinander sein, sodass in der vermeintlichen Aktivität der SN durchaus Einflüsse aus anderen Strukturen wie dem Ncl. subthalamicus einfließen könnten.

In der vorliegenden Studie wurde die SN als Ausgangsstruktur über anatomische Masken jedes einzelnen Probanden direkt markiert und so für die Analysen isoliert. Trotzdem ist dies kein 100-prozentiger Garant dafür, dass das erhaltene Aktivierungssignal der SN durch benachbarte Strukturen wie dem Ncl. subthalamicus oder Neurone der Area tegmentalis ventralis mit hervorgerufen sein kann. Allerdings ist es wahrscheinlich, dass durch die angewendete Bewegungskorrektur mit der einhergehenden teilweisen Volumenvergrößerung und andere Volumeneffekte auf die einzelnen Voxel vermutlich der Hauptanteil zur Generierung des Signals aus der SN entstanden ist.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse, dass eine veränderte Aktivität der SN einen neuronalen Einfluss bei persistierendem idiopathischem Stottern begründet und darüber eine veränderte Dopamin-Rezeptorpopulation nahelegt. Ob eine verminderte D1-Rezeptorpopulation, eine überrepräsentierte D2-Rezeptorpopulation oder beides zu-

sammen im Vordergrund steht, kann hierüber nicht entschieden werden, auch nicht, ob diese Änderungen eine Ursache fürs Stottern sein könnten oder nur das Ausmaß des Stotterns begründen. Hierfür müssten zunächst weiterführende Studien durchgeführt werden. In dieser Studie (Experiment 1) wurde keine getrennte Betrachtung der rechten und der linken SN vorgenommen. Die Analysen beziehen sich auf die anatomischen Masken der einzelnen Probanden der bilateralen SN. In Studien, welche funktionelle Konnektivitätsanalysen während eines Ruhezustands durchgeführt haben, ist gezeigt worden, dass die Aktivität der linken und der rechten SN streng miteinander korreliert und sich diese Korrelation symmetrisch auf beide Hemisphären verteilt (Bianciardi et al. 2016). Dies unterstützt eine Verwendung der bilateralen SN als Ausgangsstruktur. Zum besseren Verständnis der hemisphärenspezifischen Regulierungen der SN, welche über dynamische Netzwerkmodulationen vermittelt werden, braucht es weiterführende Studien, um damit die Dysregulation im Zusammenhang mit dem Stottern erklären zu können.

Kontrollprobanden zeigen eine feste funktionelle Konnektivität zwischen der SN und kortikalen Strukturen, während stotternde Menschen eine veränderte Konnektivität zeigen. In Tierexperimenten fällt auf, dass nach Applikation von Haloperidol als D2-Rezeptorblocker eine gesteigerte funktionelle Konnektivität zum Striatum, Globus pallidum, Insellappen und Motorcortex auftritt (Gass et al. 2013). Davon abweichend ist bei stotternden Menschen, bei denen die D2-Rezeptoraktivität gesteigert zu sein scheint, eine mangelnde Konnektivität zum Striatum und kortikalen Regionen zu sehen. In Ruhezustandsanalysen bei stotternden Kindern ist eine reduzierte Konnektivität zwischen dem Putamen und der SMA gesehen worden (Chang und Zhu 2013), gleichzeitig haben sich zum Ausgleich veränderte Interaktionen zwischen SMA, IFG, Putamen und temporalen Strukturen bei stotternden Erwachsenen gezeigt (Lu et al. 2009; Lu et al. 2010a; Lu et al. 2010b). Auch in anderen Studien mit DTI-Messungen (DTI = *Diffusion Tensor Imaging*) wird eine veränderte Konnektivität zwischen kortikalen und subkortikalen Strukturen beschrieben (Watkins et al. 2008; Connally et al. 2014; Chang et al. 2015).

All das gemeinsam unterstützt die Idee bezüglich einer veränderten Dopamin-Rezeptorverteilung, welche zu unflüssigem Sprechen führt. Bei der PPI-Gruppenanalyse haben stotternde Probanden eine verstärkte Konnektivität zum linken IFG pars opercularis (BA 44) und eine reduzierte Konnektivität zum superioren parietalen Lappen gezeigt. Das deutet darauf hin, dass frontostriatale Projektionen in die Regulierung vom Beginn

und von der Begrenzung kognitiver Prozesse involviert zu sein scheinen (Köhler et al. 2016). Der linke IFG pars opercularis (BA 44) wird oft als funktionell und strukturell verändert bei stotternden Menschen beschrieben: So zeigt der posteriore dorsale Teil eine reduzierte BOLD-Antwort beim gedachten Sprechen oder Summen (Neef et al. 2016). Stotternde Erwachsene haben eine reduzierte funktionelle Konnektivität der linken BA 44-Bereiche und prämotorischen Regionen bei der Produktion von Lauten und beim Sprechen (Chang et al. 2011). Auch bei Ruhezustandsanalysen ist diese reduzierte Konnektivität zu der Region des linken BA 44 gezeigt worden (Lu et al. 2012). Bei der *Go-/NoGo*-Aufgabe scheint die verstärkte Konnektivität der SN zu BA 44 und BA 6 die Aufgaben-Erwartung in Vorbereitung einer motorischen Reaktion bei stotternden Erwachsenen zu unterstützen. Möglicherweise ist die reduzierte Konnektivität zum superioren parietalen Lappen eine Kompensation der erhöhten Konnektivität zu BA 44.

In früherer Forschung spielte für die Vorbereitung auf motorische Antworten und Entscheidungen zu motorischen Abläufen der somatosensorische Cortex eine entscheidende Rolle. Im Zusammenhang mit der Sprachproduktion ist der somatosensorische Cortex insbesondere beim Beenden sprachmotorischer Programme und zur Initiierung des darauffolgenden sprachmotorischen Programms für die Beschaffung kontextabhängiger Informationen zuständig (Guenther 2016). Zusammen mit dem auditiven Cortex, dem IFG und dem supplementärmotorischen Cortex sendet der somatosensorische Cortex ähnliche Informationen zum Striatum, um eine flüssige Sprachproduktion ermöglichen und ausführen zu können.

Eine generelle Schlussfolgerung aus der Konnektivität der SN und dem somatosensorischen Cortex bei stotternden Erwachsenen kann nicht getroffen werden. Es lässt sich lediglich sagen, dass während der Vorbereitung und der Erwartung einer motorischen Reaktion die Konnektivität bei stotternden Erwachsenen schwächer zu sein scheint. Erwiesen ist hingegen, dass die SN im Ruhezustandsnetzwerk eine starke Beziehung zu allen somatosensorischen Repräsentationen zeigt (Murty et al. 2014; Bär et al. 2016; Zhang et al. 2016). Die enge Wechselbeziehung der SN zum somatosensorischen Cortex, sowohl bei aufgabenspezifischen Aktivierungen als auch während des Ruhezustandsnetzwerkes, unterstützt die These, dass die Interaktion dieser Strukturen für eine erfolgreiche motorische Kontrolle notwendig ist und sich eine reduzierte Konnektivität beziehungsweise eine abgeschwächte Interaktion störend auf eine flüssige Sprachproduktion auswirkt.

4.2 Methodik und ihre Anwendung, Limitationen

Die Schwierigkeit bei funktionellen MRT-Studien ist zunächst die genaue Isolierung der Ausgangsstruktur. So befindet sich der Hirnstamm in unmittelbarer Nähe verschiedener Kerngebiete, insbesondere die Nähe der Substantia nigra zum Ncl. subthalamicus ist unverkennbar. Gleichzeitig stellt die Möglichkeit der Differenzierung innerhalb der Kerngebiete der Substantia nigra selbst (Pars reticularis und Pars compacta) und somit auch die Interpretation der jeweiligen Ergebnisse eine große Herausforderung dar.

Die SN ist mit einem Volumen von 250 mm^3 (Keuken et al. 2014; Plantinga et al. 2016) eine kleine Struktur des Hirnstamms. In dieser Studie wurde versucht, über das Zeichnen der anatomischen Masken eine Begrenzung der Ausgangsstruktur für die funktionelle Analyse zu erzielen. Gleichzeitig wurde bei der Datenerhebung eine Voxel-Dimension von $2 \times 2 \text{ mm}^2$ mit einer Schichtdicke von 4 mm verwendet und für die räumliche Glättung 5 mm als eine der kleinsten möglichen Einstellungen. Dennoch lässt sich ein Anteil der funktionellen Aktivierungen, hervorgerufen durch andere Strukturen wie den Ncl. Subthalamicus, nicht in Gänze ausschließen, wobei zu sagen ist, dass sowohl die SN als auch der Ncl. subthalamicus und der Globus pallidus Kernstrukturen des motorischen Netzwerkes darstellen. Sowohl die SN als auch der Ncl. subthalamicus sind eng an Regionen des Ruhezustandsnetzwerks (*default mode network*) wie den Thalamus, das Striatum, den Globus pallidus, den motor- und prämotorischen und auch den supplementärmotorischen Cortex gekoppelt, aber auch an Regionen im frontalen Pol wie den Gyrus frontalis superior, an das Cerebellum und an Teile des limbischen Systems wie den anterioren cingulären und den paracingulären Cortex (Bianciardi et al. 2016), was die Überlappung in den Aktivierungen verständlich macht. Um diese überlappenden Aktivierungen, hervorgerufen durch den Ncl. subthalamicus und die SN, zu entschlüsseln und weiter zu differenzieren, braucht es weitführende Studien, insbesondere PPI-Analysen, welche sich isoliert auf den Ncl. subthalamicus als Ausgangsstruktur beziehen. Ein hohes Maß an Varianz, welche in den jeweiligen Analysemodellen über verschiedene mathematische Algorithmen nur bedingt berücksichtigt werden kann, verdeutlicht umso mehr die Schwierigkeit und Interpretation in der funktionellen MRT-Analyse, gerade im Rahmen von Aufgaben-Antwort-Untersuchungen mit zeitlicher Abfolge. Die Vielzahl der dabei entstehenden Regressoren, welche im Analysemodell Berücksichtigung finden müssen, um einen Teil an Varianz zu erklären, sorgt für Ungenauigkeiten. Auch die interindividuelle Anatomie trägt hierzu bei.

In dieser Studie konnten keine Gruppenunterschiede im generell linearen Modell als anerkannte Methode, zwischen stotternden Probanden und Kontrollprobanden gezeigt werden. In der weiterführenden PPI-Analyse konnten jedoch durch Reduktion der Analyse auf nur wenige Voxel Gruppenunterschiede bestätigt werden, was die Bedeutung der erklärbaren Varianz und auch der teilweise geringen Sensitivität in der MRT-Analytik verdeutlicht. Im dargestellten Experiment 2, welches als Idee für weiterführende Studien zu verstehen ist, konnte die Darstellung und Isolierung der SN über eine veränderte Kopfspule, welche aus 32 anstatt aus nur zwölf Richtungen misst, verbessern. Gleichzeitig konnte über die veränderte *time of repetition* eine vergrößerte Scanbreite nach distal in den Hirnstamm ermöglicht werden, um auf diese Weise mehr Sicherheit über die Vollständigkeit der Erfassung zu gewinnen. In weiterführenden Studien kann versucht werden, die Ausgangsstruktur über ein *peak voxel* mit einem Maximum an Aktivität zu reduzieren, um detaillierte Aussagen über die jeweilige Interaktion zu ermöglichen. Über eine vergrößerte Fallzahl kann das Signal verstärkt, gleichzeitig das Signal-Rausch-Verhältnis erhöht werden. Zusätzlich kann das Modell der hämodynamischen Antwort (BOLD-Antwort) als anerkanntes Modell, welche wir mit funktioneller Aktivität gleichsetzen, zu Fehlinterpretationen führen. Ein Anstieg der Durchblutung könnte sich konträr zur Aktivität in der jeweiligen Struktur verhalten. Es ist lediglich eine Annahme, Funktionalität hiermit gleichsetzen zu können (Poldrack et al. 2011).

4.3 Ausblick und die medizinische Umsetzung

Die pharmakologische Modulation des dopaminergen Systems ist äußerst schwierig, was sich u. a. in der medikamentösen Therapie von Parkinson-Patienten widerspiegelt. Die Folge ist stets eine Provokation von nicht unerheblichen Nebenwirkungen (Maguire et al. 2004). Dabei muss die sehr nah beieinanderliegende Richtungsabhängigkeit durch eine Hemmung oder Steigerung von Dopamin diskutiert werden. So kann über die Wirkung von Dopamin-Antagonisten und somit die indirekte Blockade der Wirkung des Dopamins selbst die Ausprägung des idiopathischen Stotterns gehemmt werden. Gleichzeitig kann ein dopaminergischer Mangel wie bei Morbus Parkinson eine neurogene Symptomatik mit der klassischen verwaschenden Sprache hervorrufen (Goberman und Blomgren 2003). Dabei stellt sich folgende Frage: Wenn eine strukturelle Ebene zur Erklärung des idiopathischen Stotterns im Vordergrund steht – warum kann es dann zu einer Remission kom-

men, obwohl sich das frühkindliche Stottern kaum im Schweregrad vom persistierenden unterscheidet? Gleichzeitig kann es über bestimmte Therapiemethoden wie aktives Sprachtraining beeinflusst werden, anders als beim neurogenen Stottern wie bei Morbus Parkinson, bei dem eine rein strukturelle Störung allein mit Medikamenten teilweise beherrschbar ist. Dies legt zusätzlich die Vermutung nahe, dass unter Umständen noch andere Dopaminrezeptoren, welche wir eventuell noch nicht kennen, oder auch veränderte Vorstufen des Dopamins selbst berücksichtigt werden müssen. Man kann beobachten, dass sich die Stottersymptomatik mit zunehmendem Alter ändert beziehungsweise häufig verbessert, was einen gewissen Einfluss der Neuromodulation, zum Beispiel über eine Therapie, und hierüber eine verbesserte funktionelle Konnektivität zulässt. Es wäre interessant, in weiterführender Forschung die funktionelle Konnektivität der Substantia nigra ohne eine durchgeführte Stottertherapie und in einer *follow-up*-Studie nach erfolgreich durchgeführter Stottertherapie zu untersuchen, um auf diese Weise zu einem besseren Verständnis über die koordinativen, integrativen und regulativen Funktionen der SN in motorische Regelkreise beizutragen. Zum verbesserten Verständnis, inwieweit die veränderte Neurotransmitter-Produktion bei der Formation und Organisation der funktionellen neuronalen Netzwerke, betrachtet über den gesamten menschlichen Cortex, eine Rolle spielt, bedarf es ebenfalls weiterführender neurobiologischer Studien. Hierfür sind funktionelle Konnektivitätsanalysen mit Kerngebieten der Basalganglien und insbesondere der dopaminergen Kerne nützlich, da sie einen Gesamteindruck über vorbestehende Regelkreise vermitteln.

Netzwerkarchitekturen im Ruhezustand und im aktiven Zustand stehen in engem Zusammenhang zueinander. Dabei scheint es einen spezifischen Aufbaustandard von funktioneller Netzwerkorganisation zu geben (Cole et al. 2014). Funktionelle Konnektivitätsanalysen mit fMRI, sowohl mit der SN als auch mit anderen Teilen der Basalganglien als Ausgangsstruktur, existieren bislang kaum, ebenso funktionelle Konnektivitätsanalysen mit der SN in Zusammenhang mit persistierendem idiopathischem Stottern. Köhler et. al zeigen in ihrer Studie zudem eine psychophysiologische Interaktion zwischen der SN und der ventralen tegmental Region als Ausgangsstruktur zu dem dorsalen Striatum, Thalamus und supplementärmotorischen Arealen bei gesunden Erwachsenen (Köhler et al. 2016).

Erwähnt werden soll ferner, dass die SN während des Ruhezustands ebenfalls eine starke Konnektivität zu kortikalen und subkortikalen Strukturen gezeigt hat (Murty et al. 2014;

Tomasi und Volkow 2014; Bär et al. 2016; Bianciardi et al. 2016; Zhang et al. 2016). Dabei sind dorsomediale, somatomotorische, superior-temporale und inferior-parietale kortikale Strukturen und der Okzipitallappen beteiligt (Murty et al. 2014) sowie Regionen des *default mode network* (Ruhezustandsnetzwerk) wie dorsale Anteile des anterioren cingulären Cortex (ACC), der posteriore cinguläre Cortex und der Präcuneus (Bär et al. 2016), außerdem subkortikale Strukturen wie der Hippocampus, der Ncl. Accumbens, das Putamen, der Globus pallidus, mediodorsale Thalamuskern sowie tiefere Anteile des Hirnstamms und cerebelläre Kerne. Die Komplexität der Studien für weiterführendes Verständnis in diesem Bereich sind dabei unverkennbar (Metzger et al. 2018). Die Wichtigkeit der Verschaltung des neuronalen Netzwerkes und die großen Auswirkungen bei nur kleinen Störungen sind sehr deutlich. Durch diese Komplexität wird noch viel Forschung notwendig sein, um das Geheimnis des Stotterns endgültig zu entschlüsseln. Ein großer Gewinn sind die bildgebenden Verfahren, die sich stetig weiterentwickelt haben, insbesondere die MRT und die damit verbundenen analytischen Möglichkeiten. Mithilfe dieser Weiterentwicklungen, vor allem in Auflösung und Genauigkeit, sind immer kleinere Hirnareale detektier- und analysierbar, was ein großes Potenzial zur Verfügung stellt. Die Weiterentwicklung der mathematischen Algorithmen, welche unabdingbar für die funktionellen MRT-Analysen sind, bietet ebenfalls neue Möglichkeiten. Gerade die funktionellen Studien und die der PPI-Analysen sind allerdings rar und in Bezug auf persistierendes idiopathisches Stottern kaum vertreten (Köhler et al. 2016). Es lohnt sich deshalb umso mehr, diesen Forschungsansatz weiter zu verfolgen.

Aufgrund der verschiedenen Aufgaben-Paradigmen und der damit verbundenen Analysemöglichkeiten in alle möglichen Richtungen ist eine integrative Forschung mit Datenvermittlung über die einzelnen Fakultäten hinaus aus meiner Sicht in Zukunft unabdingbar. Durch das Nutzen offener Datenbanken ergeben sich überdies weitere immense Möglichkeiten, die die *neuroimaging*-Forschung sicher weit voranbringen kann (Poldrack 2012).

5. Zusammenfassung

Stottern ist eine Redeflussstörung, die gekennzeichnet ist durch unwillkürliche Laut- und Silbenwiederholungen, Lautdehnungen und Sprechblockaden. Es tritt ohne erkennbare Ursache in der frühen Kindheit auf und persistiert bei 1 % der Gesamtbevölkerung, vorzugsweise bei Männern. Bildgebende Studien assoziieren Stottern mit einer irregulären neuronalen Dynamik sprechrelevanter kortikaler Regionen mit bewegungssteuernden Signalen der Basalganglienschleifen und des Kleinhirns. Diese Studien legen nahe, dass die Planung und sensomotorische Integration zur Abstimmung sprechmotorischer Signale gestört ist. Die grundlegenden induzierenden neuronalen Mechanismen sind jedoch ungeklärt. Die vorliegende Studie untersucht die Netzwerkorganisation kortikaler und subkortikaler Strukturen während der Planungsphase für eine einfache motorische Reaktion. Ausgangspunkt ist die Hypothese, dass bei stotternden Erwachsenen eine veränderte kortikale und subkortikale Netzwerkorganisation im Vergleich zur sprechgesunden Kontrollgruppe vorliegt.

In zwei getrennten Experimenten wurden insgesamt 28 Probanden (13 Erwachsene mit Stottern und 15 sprechgesunde Kontrollprobanden) im MRT untersucht. Mit einer funktionellen Messequenz wurde während eines Daueraufmerksamkeitstests die BOLD-Antwort (BOLD = *blood oxygenation level-dependent*) gemessen. Bei diesem Test führt ein Hinweisreiz, gefolgt von einem Ziel- oder Ruhereiz, zur Auslösung oder Unterdrückung einer Fingerbewegung. Zur Beantwortung der Forschungs-Hypothese wurde die BOLD-Antwort unter Verwendung des allgemeinen linearen Modells analysiert. Getestet wurde, welche Hirnregionen während der Vorbereitung einer motorischen Reaktion aktiviert werden und ob sich die Aktivierungskarten zwischen den beiden Versuchsgruppen unterscheiden. In einem weiteren Analyseschritt wurden Konnektivitätsanalysen durchgeführt, sogenannte psycho-physiologische Interaktionsanalysen. Hierfür wurde die Substantia nigra manuell segmentiert und die Synchronizität des aufgabenspezifischen Zeitverlaufs der BOLD-Antwort in der Substantia nigra mit der Aktivität des gesamten Gehirns getestet. In Experiment 1 (teilweise publiziert in Metzger et al. 2018) wurde dazu die rechte und linke Substantia nigra mit insgesamt acht Voxeln maskiert. In Experiment 2 wurde, isoliert für die rechte, die linke und die bilaterale Substantia nigra, je ein Voxel mit der maximalen Intensität maskiert.

Die funktionellen Analysen ergaben eine robuste Aktivierung kortikaler und subkortikaler Strukturen der Bewegungsplanung. Beide Experimente zeigten subkortikale Aktivierungen der Basalganglien einschließlich Substantia nigra, Nucleus ruber, Globus pallidus, Putamen und Nucleus caudatus. Kortikale Aktivierungen umfassten den Gyrus präcentralis, das anteriore Cingulum, den Gyrus frontalis inferior (IFG), den Gyrus frontalis superior, die SMA und den somatosensorischen Cortex. Beide Experimente ergaben vergleichbare Aktivierungskarten für Erwachsene mit Stottern und sprachgesunde Kontrollprobanden ohne signifikante Gruppenunterschiede.

In der Konnektivitätsanalyse zwischen der Substantia nigra mit kortikalen und subkortikalen Strukturen zeigten sich signifikante Gruppenunterschiede. Bei Stotternden kam es zu einer gesteigerten Konnektivität, das heißt Interaktion zwischen der Substantia nigra und links-inferior-frontalen und ventro-frontalen Regionen. Insbesondere im linken IFG pars opercularis, im linken prämotorischen Cortex und im linken Thalamus zeigten Erwachsene mit Stottern eine erhöhte Konnektivität. Zusätzlich zeigte sich eine Korrelation zwischen Stotterschwere und den Ergebnissen der Konnektivitätsanalyse. Erwachsene mit starkem Stottern zeigten eine positive Korrelation zum rechten anterioren Cingulum und eine negative sowohl zum linken Gyrus frontalis superior als auch zum Gyrus supramarginalis. In der sprachgesunden Kontrollgruppe zeigte sich eine stärkere Konnektivität zum linken primären somatosensorischen Cortex, welche in der stotternden Gruppe fehlte.

Die Gruppenunterschiede bei der Konnektivitätsanalyse bestätigten die Hypothese für eine gestörte Netzwerkorganisation bei Erwachsenen mit Stottern, welche zur fehlerhaften Steuerung von Bewegungsabläufen führen könnte. Die hier beobachtete erhöhte Konnektivität zwischen Substantia nigra und links-inferior-frontalen und ventro-frontalen Regionen bei stotternden Erwachsenen könnten kompensatorische Mechanismen widerspiegeln. Das ist vereinbar mit früheren Befunden, die zeigen, dass die Aktivität in der Substantia nigra in Erwartung einer motorischen Reaktion mit zunehmender Stotterschwere steigt, während sich gleichzeitig die Aktivität in Bereichen des Motorcortex verringert. Als Eingangstor der Basalganglien erhält das Striatum im gesunden System Signale aus dem Motorcortex. Daraufhin sendet das Striatum Signale u. a. zur Substantia nigra und zum Globus pallidus. Hierüber findet eine Modulation von Bewegungsabläufen statt. Ist die Aktivität in Bereichen des Motorcortex verringert, wie es laut Studienlage bei stot-

ternden Menschen der Fall sein könnte, führt dies wahrscheinlich zu einer verminderten Aktivierung des Striatums.

Da im motorischen Netzwerk das Striatum über Rückkopplung kortikaler Regionen beeinflusst wird, könnte die erhöhte Konnektivität zu linken inferior-frontalen und ventrofrontalen Regionen notwendig sein, um eine ausreichende Aktivierung der striatalen Neurone für einen funktionierenden Bewegungsablauf bei Stotternden zu gewährleisten. Dieser Rückkopplung könnte ein Kompensationsmechanismus in der Selektion und Steuerung von Bewegungsabläufen bei stotternden Menschen zugrunde liegen. Zum anderen könnte die gefundene Konnektivität ein Kompensationsmechanismus eines zu stark aktivierten rechten IFG sein. Vorausgehende Studien haben eine übermäßige Aktivität des rechten IFG während Sprechaufgaben gezeigt (Neef et. al. 2017): Der rechte IFG stoppt den Redefluss, gleichzeitig hemmt er den linken IFG, der den Redefluss unterstützt und die Sprechplanung steuert. Über die Überaktivität des rechten IFG findet vermutlich eine übermäßige Hemmung des linken IFG statt. Die gesteigerte Konnektivität der Substantia nigra gerade im linken IFG könnte als zusätzliche Kompensation der übermäßigen Hemmung des rechten IFG zu verstehen sein. Während der Sprachproduktion und Artikulation ist die Aktivität in der Substantia nigra und im Motorcortex synchronisiert und könnte somit einen kontrollierten Redefluss beeinflussen. Besonders interessant ist dabei, dass die Aufgabe in der aktuellen Studie eine ohne tatsächliches Sprechen ist. Das deutet auf ein generelles Defizit in der Planung motorischer Aktivität hin.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass die Substantia nigra Teile der links-hemisphärischen Areale der Sprachverarbeitung bei Erwachsenen mit Stottern anders beeinflusst als bei sprechgesunden Kontrollprobanden. Die Substantia nigra erscheint dabei unter anderem als Modulator, welcher sprechplanungsrelevante kortikale Regionen antreibt beziehungsweise hemmt. Dabei ist nicht klar, ob eine Ursache des Stotterns in einer Fehlfunktion der Substantia nigra zu suchen sein könnte oder die Substantia nigra möglicherweise andere Fehlfunktionen kompensiert. In weiterführenden Studien kann die erhöhte Interaktion der Substantia nigra mit links-inferior-fronto-parietalen Rindenarealen während der Planung motorischer Aktivität repliziert und der Frage nachgegangen werden, ob es sich bei dem Phänomen um einen Kompensationsmechanismus einer bestehenden motorischen Dysfunktion oder eine beeinträchtigte Konnektivität in andere Cortex-Areale handelt.

6. Anhang

6.1 Studienteilnehmer

6.1.1 Experiment 1

Tabelle A1-6.1.1-1: Probandenkollektiv Gesamt Experiment 1

	Mess_ID	Geschlecht	Alter	Lateralitäts		% gestotterte		STU_lesen	% STU_spont	Ereignisdauer		Mitbe-	
				quotient	Bildung	Silben	Gesamt			SSI_score	wegungen	SSI	Gesamtwert
Kontrollen													
1	5569	m	26	100,0	4	0,10	0,20	0,20	0,00				
2	5570	m	28	60,0	4	0,10	0,20	0,00	0,00				
3	5572	m	35	88,9	6	0,40	0,40	0,40	0,40				
4	5573	f	25	88,9	6	0,10	0,20	0,00	0,00				
5	5575	f	26	100,0	5	0,30	0,20	0,40	0,40				
6	5658	m	36	100,0	5	0,90	1,00	0,80	0,80				
7	5669	m	42	100,0	2	0,30	0,40	0,20	0,20				
8	5671	f	21	100,0	2	0,20	0,00	0,40	0,40				
9	5774	m	23	100,0	4	0,30	0,40	0,20	0,20				
10	6001	f	23	95,0	5	0,30	0,40	0,20	0,20				
11	6622	f	24	80,0	4	0,20	0,40	0,00	0,00				
12	6624	m	25	90,0	4	0,20	0,20	0,20	0,20				
13	6626	m	25	60,0	3	0,10	0,00	0,20	0,20				
14	6628	m	24	80,0	4	0,30	0,40	0,20	0,20				
Stotternde													
1	5476	m	26	100,0	5	3,10	3,20	3,00	3,00	6	2	17	sehr mild
2	5479	m	26	100,0	5	4,10	2,00	6,20	6,20	4	6	17	sehr mild

Mess_ID	Geschlecht	Alter	Lateralitäts		% gestotterte			% STU_lesen	% STU_spont	Ereignisdauer		Mitbe-		SSI	Schweregrad
			quotient	Bildung	Gesamt	Silben	SSI_score			SSI_score	wegungen	Gesamtwert			
3	m	40	100,0	6	3,10	3,20	3,00	6	2	17	sehr mild				
4	f	21	87,5	5	3,20	1,47	5,00	10	10	27	mittelschwer				
5	f	25	100,0	3	27,90	37,50	18,30	18	13	48	sehr schwer				
6	m	46	76,5	2	4,10	1,80	6,40	6	7	23	mild				
7	m	38	100,0	5	3,20	2,80	3,60	4	2	16	sehr mild				
8	f	36	100,0	6	5,70	1,80	9,50	6	8	25	mittelschwer				
9	m	20	100,0	3	4,30	2,99	5,60	4	2	17	sehr mild				
10	m	38	90,0	5	8,70	6,00	11,40	10	2	25	mittelschwer				
11	m	24	80,0	4	62,43	69,40	55,46	14	13	45	sehr schwer				
12	m	24	80,0	4	13,10	14,40	11,80	12	12	39	sehr schwer				
13	f	23	100,0	5	23,90	34,80	13,00	8	11	36	sehr schwer				

Legende: Mess_ID $\hat{=}$ voluntary number, Lateralitätsquotient $\hat{=}$ Händigkeit, % STU_lesen – % gestotterte Silben beim Lesen, % STU_spontan – % gestotterte Silben in der Spontansprache, SSI – Stuttering Severity Index, Version 4

6.1.2 Experiment 2

Tabelle A2-6.1.2-1: Probandenkollektiv Gesamt Experiment 2

Mess_ID	Geschlecht	Alter	Lateralitäts- quotient	Bildung	Silben Gesamt	% gestotter- te	% STU_lesen	STU_spont	%	Ereignisdauer SSI_score	Mitbe- wegungen SSI_score	SSI	Gesamtwert	Schweregrad
Kontrollen														
1	6598	m	30	100,0	6	1,50	0,00	3,00						
2	6623	f	24	80,0	4	0,20	0,40	0,00						
3	6625	m	25	90,0	4	0,20	0,20	0,20						
4	6627	m	25	60,0	3	0,10	0,00	0,20						
5	6629	m	24	80,0	4	0,30	0,40	0,20						
Stotternde														
1	6587	m	38	90,0	5	8,70	6,00	11,40	10	10	2	25	mittelschwer	
2	6588	m	24	80,0	4	62,43	69,40	55,46	14	14	13	45	sehr schwer	
3	6647	m	24	80,0	4	13,10	14,40	11,80	12	12	12	39	sehr schwer	
4	6649	f	23	100,0	5	23,90	34,80	13,00	8	8	11	36	sehr schwer	

Abkürzungen: % STU_lesen – % gestotterte Silben beim Lesen, % STU_spontan – % gestotterte Silben in der Spontansprache, SSI – *Stuttering Severity Index*, Mess_ID $\hat{=}$ *voluntary number*

6.1.3 Allgemeine Einschlusskriterien

Stotternde Versuchsteilnehmer:

Erwachsene zwischen dem 18. und 60. Lebensjahr mit chronisch idiopathischem Stottern ohne wesentliche Vorerkrankungen oder andere Sprech- und Sprachstörung, ohne regelmäßige Einnahme ZNS-wirksamer Medikamente, Muttersprache deutsch.

Nicht stotternde Versuchsteilnehmer:

Erwachsene zwischen dem 18. und 60. Lebensjahr ohne wesentliche Vorerkrankungen, ohne regelmäßige Einnahme ZNS-wirksamer Medikamente, kein eigenes früheres Stottern, keine stotternden Verwandten, Muttersprache deutsch.

Vor Beginn der einzelnen MRT-Messreihen erfolgten zunächst standardisiert folgende Schritte:

- Probandeninformation über Sinn, Unsinn und Freiwilligkeit dieser Studie
- Aufklärung über mögliche Risiken und etwaige Nebenwirkungen
- Ablauf der Studie sowie Aufgaben während der MRT-Messungen
- Anamnesegespräch zur Erfassung etwaiger Vorerkrankungen
- Erhebung des Einverständnisses

Die gesamte Probandeninformation erfolgte mündlich und wurde den Teilnehmern in schriftlicher Form ausgehändigt.

6.1.4 Allgemeine Ausschlusskriterien

Allgemeine Ausschlusskriterien für die MRT-Messungen:

- Herzschrittmacher
- Intrazerebrale/intrakorporale Metallimplantate (z. B. Prothesen, Clips)
- Zustand nach Herz- oder Kopfoperationen
- Tätowierungen oder permanentes Make-up
- Vorliegen einer Klaustrophobie
- Unfähigkeit zur Stille (z. B. wegen schweren Tremors)

Zusätzliche Ausschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie:

- Alter < 18 oder > 60 Jahre
- Intrazerebrale Ischämien/Blutungen in der Vorgeschichte
- Hinweise auf epileptische Anfälle in der Vorgeschichte
- Schädelhirntrauma mit Bewusstseinsverlust in der Vorgeschichte

- Vorliegen einer gravierenden internistischen oder psychiatrischen Vorerkrankung, insbesondere Schizophrenie oder Manie
- Alkohol-, Medikamenten- und Drogenabhängigkeit
- Schwangerschaft oder Stillperiode
- Rezeptive oder globale Aphasie
- Vorliegen einer gesetzlichen Betreuung
- Teilnahme an einer anderen klinischen Prüfung innerhalb der letzten 8 Wochen

6.1.5 Probandeninformation

- Probandeninformationsschrift
- MRT-Eignungsfragebogen

6.2 Videoaufnahme

6.2.1 Sprechprobe – Lesen

„Der kleinste Schneesturm, der je registriert wurde

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 war's 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 ich's 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 übrig geblieben 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 wohlfühlen konnten und in der ihnen die Aufmerksamkeit, die Bewunderung und die Anerkennung zuteilwurde, 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. Richard Brautigan, 1980.“

Der Text wurde universell in der Arbeitsgruppe für die durchgeführten Sprechproben verwendet und erscheint bereits in vorangegangenen Dissertationen wie in Bütfering 2015.

6.2.2 Sprechprobe – freie Sprachproduktion

Die frei Sprachproduktion wurde über die drei folgenden Fragen getestet.

Fragen für die Testung der freien Sprachproduktion:

1. Beschreiben Sie so ausführlich wie möglich Ihren letzten Arbeitstag/Studientag/Tag.
2. Stellen Sie sich vor, Sie müssten einer Person beschreiben, wie sie vom Bahnhof Göttingen den Weg in die Klinik findet. Geben Sie ihr bitte eine ausführliche Wegbeschreibung.
3. Welcher Film oder welches Buch hat Ihnen in letzter Zeit besonders gut gefallen, sodass Sie davon berichten können (Worum geht es? Was ist die Geschichte? Wie geht sie aus?)?

Die Fragen wurden universell in der Arbeitsgruppe für die durchgeführten Sprechproben verwendet und erscheinen bereits in vorangegangenen Dissertationen wie in Bütfering 2015.

6.3 Edinburgh Handedness Inventory (Oldfield 1971)

Die Händigkeit aller Studienteilnehmer wurde mittels diesem hier aufgeführten Händigkeitstest analysiert (Oldfield 1971). Dabei spricht ein Lateralitätsquotient von > 60 für das Vorliegen einer Rechtshändigkeit, $50 - < 60$ für das Vorliegen von Ambidexter und < 50 für das Vorliegen einer Linkshändigkeit.

Das Vorgehen war wie folgt:

Bitte kreuzen Sie an, mit welcher Hand Sie vorzugsweise die unten genannten Tätigkeiten ausführen. Falls der Vorzug so stark ist, dass Sie niemals die andere Hand benutzen wür-

den, wenn Sie nicht dazu gezwungen wären, 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 beziehungsweise des Objekts, dessen Händigkeit gefragt ist, in Klammern angegeben. Bitte versuchen Sie alle Fragen zu beantworten. Falls Sie keine Erfahrung mit der genannten Tätigkeit haben, lassen Sie die entsprechende Zeile frei.

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

Es können maximal 20 Kreuze gesetzt werden. Jedes Kreuz entspricht einem Punktwert von 1. Maximal zu erzielende Punkte: 20. Ein Lateralitätsquotient kann wie folgt berechnet werden: $(LQ) = (\sum \text{rechts} - \sum \text{links}) / (\sum \text{rechts} + \sum \text{links}) * 100$

Bsp.: $LQ = (18 - 4) / (18 + 4) * 100 = 63,64$

Der Händigkeitstest wurde universell in der Arbeitsgruppe für die durchgeführte Händigkeitstestung verwendet und erscheint bereits in vorangegangenen Dissertationen wie in Bütfering 2015.

6.4 Punktescore – Bildung

Den Grad der Ausbildung aller Studienteilnehmer wurde mittels abteilungsinternem Punktescore quantifiziert:

- | | | |
|---|---|--|
| 1 | ≙ | Haupt-/Realschulabschluss |
| 2 | ≙ | Abitur / abgeschlossene Berufsausbildung |
| 3 | ≙ | Studium vor dem Bachelor/Vordiplom/Physikum |
| 4 | ≙ | abgeschlossenes Bachelor-Studium/Vordiplom/Physikum |
| 5 | ≙ | abgeschlossenes Studium – Master/Diplom/Staatsexamen |
| 6 | ≙ | Promotion/Habilitation |

Der Punktescore der Bildung wurde universell in der Arbeitsgruppe für die Klassifizierung der Bildung verwendet und erscheint bereits in vorangegangenen Dissertationen wie in Bütfering 2015.

6.5 Statistische Analyse der funktionellen MRT-Daten

6.5.1 Experiment 1

Tabelle A3-6.5.1-1: Clustermaxima mit lokalen Maxima allgemein *group mean*

Region	Cluster-Maximum ➤ Lokale Maxima	BA	x	y	z	Peak Z	Voxel
Thalamus (L/R), Ncl. Caudatus (L/R), Putamen (L/R) Pallidum (L/R) lateral, Nucleus ruber (L/R) Substantia nigra (L/R), Corpus callosum, Pulvinar prämotorischer Cortex (L/R), Gyrus präcentralis primär somatosensorischer Cortex (L) primärmotorischer Cortex (L), In-sellappen (R/L), Gyrus frontalis superior, Gyrus frontalis inferior (IFG), supplementär-motorischer Cortex (SMA), Gyrus cinguli anterior (ACC), paracingulärer Gyrus, frontales und zentrales Operculum		BA1,2,3b, BA4a, BA4p, BA6, BA13	8	-24	-6	7,00	14404
	➤ L Hirnstamm		-6	-26	-8	6,93	
	➤ R Putamen		24	0	12	6,84	
	➤ L Prämotorischer Cortex, Gyrus cinguli-pars anterior	BA6, BA24	-8	8	40	6,80	
	➤ L Putamen, Pallidum (lateral, medial)		-22	-6	6	6,80	
	➤ R Hirnstamm		10	-24	-16	6,78	
L Occipitallappen lateral (superior und inferior) visueller Cortex, Radiatio optica		V3V, V1 BA17, V2 BA18, V4, BA19	-22	-96	4	6,29	488
	➤ L Occipitallappen – visueller Cortex	V1 BA17, V2 BA18, V3V	-18	-100	4	6,15	
	➤ L Occipitallappen – visueller Cortex	V1 BA17, V2 BA18, V3V	-28	-90	12	5,55	
	➤ L Occipitallappen – visueller Cortex	V1 BA17, V2 BA18, V3V	-26	-96	12	4,49	
	➤ L inferiorer Parietallappen	Pgp	-32	-80	20	4,37	
	➤ L Occipitallappen – visueller Cortex	V1 BA17, V2 BA18, V3V	-20	-92	16	4,24	
R Occipitallappen lateral (superior und inferior) Visueller Cortex, Radiatio optica Inferiorer Parietallappen		V3V, V1 BA17, V2 BA18, V4, Pgp	20	-100	6	5,66	451
	➤ R Occipitallappen-visueller Cortex	V1 BA17, V2 BA18	18	-94	6	5,66	
	➤ R Occipitallappen-visueller Cortex	V1 BA17, V2 BA18	14	-90	4	5,52	

Region	Cluster-Maximum ➤ Lokale Maxima	BA	x	y	z	Peak Z	Voxel
➤	R Occipitallappen – visueller Cortex	V3V, V4, BA18	34	-94	4	5,11	
➤	R Occipitallappen – visueller Cortex	V3V, V2 BA18, V4	28	-92	8	4,94	
➤	R Occipitallappen – visueller Cortex	V3V, V1 BA17, V2 BA18 V4	28	-94	4	4,88	
<hr/>							
R prämotorischer Cortex, primärmotorischer Cortex		BA6, BA4a	42	-4	46	5,66	281
➤	R Gyrus präcentralis, primär somatosensorischer Gyrus prämotorischer Gyrus, primärmotorischer Cortex	BA6, BA3b, BA4a	48	-4	44	4,83	
➤	R Gyrus präcentralis, primär somatosensorischer Cortex prämotorischer Cortex	BA6, BA1, BA3b, BA4	58	-2	48	4,49	
➤	R Gyrus präcentralis, primärmotorischer Cortex primär somatosensorischer Cortex, prämotorischer Cortex	BA4p, BA4a, BA3b, BA6, BA3a, BA4	36	-16	48	4,49	
<hr/>							
L Gyrus frontalis superior			-30	44	28	5,31	228
➤	L Frontallappen, mittlerer Frontallappen		-32	42	20	5,26	
➤	L mittlerer Frontallappen		-30	36	26	5,05	
➤	L Frontallappen, mittlerer Frontallappen	BA9	-32	42	32	4,92	
➤	L Frontallappen, Gyrus frontalis superior	BA10	-34	54	18	3,99	
<hr/>							
R Frontallappen, mittlerer Frontallappen			28	38	24	4,78	122
➤	R Frontallappen, mittlerer Frontallappen		34	38	24	4,70	
➤	R Frontallappen, mittlerer Frontallappen		34	42	22	4,59	

cluster threshold Z = 3,1 und p = 0,05, k > 10

Dargestellt sind die Clustermaxima mit den dazugehörigen lokalen Maxima des allgemeinen linearen Modells der gruppengemittelten Aktivierungsmuster für alle Probanden (*group mean*) des allgemeinen Aktivierungsmusters im **Kontrast cue > control**.

Verwendete Atlanten der FSL-Datenbank: Juelich Histological Atlas (Eickhoff et al. 2005), Harvard-Oxford Subcortical Structural Atlas (Frazier et al. 2005; Makris et al. 2006), Subthalamic Nucleus Atlas (Forstmann et al. 2012), Talairach Daemon Labels (Lancaster et al. 2000)

Tabelle A4-6.5.1-2: Clustermaxima mit lokalen Maxima allgemein Kontrollen

Region	Cluster-Maximum ➤ Lokale Maxima	BA	x	y	z	Peak Z	Voxel
	Thalamus (ventral posterior lateral und medial, L/R), Ncl. Caudatus (L/R), Putamen (L/R), Pallidum (lateral, medial, L/R), Ncl. Ruber (R), Hirnstamm (R), superiorer temporaler Gyrus, inferiorer Frontallappen, Hirnstamm (L/R), Substantia nigra (L/R), Parahippocampal-Gyrus, Insellappen (L/R), Ncl. Subthalamicus (L/R), Ncl. lentiformis (L/R), Pulvinar (L/R), Gyrus präcentralis (L/R), sekundär somatosensorischer Cortex, parietales Operculum, frontales Operculum, centrales Operculum, Tractus corticospinalis (L/R)	BA47, BA30, BA13, BA45, BA6, BA44, OP4	8	-24	-6	6,12	5318
	➤ R Pallidum (medial), Ncl. lentiformis, Amygdala (centromedial, superficial)		18	0	-8	5,93	
	➤ R Putamen, Pallidum, Ncl. lentiformis		20	8	4	5,83	
	➤ L Hirnstamm		-6	-26	-8	5,80	
	➤ L Thalamus (ventral, posterior, mediale Kerne), Corticospinaler Trakt		-16	-20	0	5,72	
	➤ R Hirnstamm		8	-24	-16	5,64	
	Paracingulärer Gyrus (L), Gyrus cinguli anterior (ACC, L/R), supplementär-motorischer Cortex (SMA), prämotorischer Cortex (L/R), primär motorischer Cortex (L), primär somatosensorischer Cortex (L), Gyrus cinguli (L), limbischer Lappen (L), Gyrus frontalis superior (L/R), mittlerer frontaler Gyrus (L/R), Gyrus frontalis superior (L), Gyrus präcentralis (L), Gyrus postcentralis (L), inferiorer Parietallappen (L)	BA6 (L/R), BA24 (L/R), BA32 (L/R), BA40, BA4, BA2, BA3, BA31, BA8, BA4a, BA4p, BA1, BA2, BA3a, BA3b	-10	8	40	6,35	2695
	➤ L SMA, Gyrus cinguli anterior (ACC), paracingulärer Gyrus, prämotorischer Gyrus	BA6	-10	2	50	5,91	
	➤ L SMA, Gyrus cinguli anterior (ACC), prämotorischer Gyrus	BA24	-10	-4	46	5,58	
	➤ R paracingulärer Gyrus, SMA, Gyrus cinguli anterior (ACC), Gyrus frontalis superior, prämotorischer Cortex	BA6, BA24	10	8	48	5,46	
	➤ R paracingulärer Gyrus, Gyrus cinguli anterior (ACC)		12	18	36	5,35	
	➤ L Gyrus cinguli anterior (ACC), Corpus callosum	BA24	-2	8	28	5,32	
	R Occipitallappen – visueller Cortex, Radiatio optica	V3V, BA17/18, V1/2/4	20	-100	6	5,12	282

Region	Cluster-Maximum ➤ Lokale Maxima	BA	x	y	z	Peak Z	Voxel
➤	R Intracalcariner Cortex, Gy- rus lingualis, Gyrus fusiformis, visueller Cortex, Radiatio op- tica, Gyrus occipitalis (mitt- lerer, inferior, superior), Cuneus	V1 BA17, V2 BA18, BA19	14	-90	4	5,07	
➤	R Intracalcariner Cortex, Gy- rus lingualis, Gyrus fusiformis, visueller Cortex, Radiatio op- tica	V1 BA17, V2 BA18	18	-94	6	4,90	
➤	R Visueller Cortex, Radiatio optica	V1 BA17, V2 BA18	18	-104	12	4,65	
➤	R Occipitallappen lateral (su- perior und inferior) visueller Cortex, Radiatio op- tica	V3V, V4, V2 BA18	34	-94	4	4,55	
➤	R Occipitallappen lateral (su- perior und inferior) visueller Cortex, Radiatio op- tica	V3V, V4, V2 BA18	28	-92	8	4,16	
<hr/>							
	L Occipitallappen lateral inferior supe- rior, mittlerer Occipitallappen visueller Cortex, Radiatio optica, Cu- neus	V3V, V1 BA17, V2 BA18, BA19	-18	-100	4	5,58	252
➤	L Occipitallappen lateral (su- perior und inferior) visueller Cortex, Radiatio op- tica	V3V, V1 BA17, V2 BA18	-22	-96	4	5,32	
➤	L Occipitallappen lateral (su- perior und inferior), visueller Cortex	V2 BA18, V3V	-28	-90	12	4,57	
➤	L Occipitallappen lateral (su- perior und inferior), visueller Cortex	V2 BA18, V3V	-32	-90	12	4,05	
➤	L Occipitallappen – visueller Cortex	V1 BA17, V2 BA18, V3V	-20	-102	16	3,72	
➤	L Occipitallappen lateral (su- perior und inferior), visueller Cortex	V3V	-32	-88	2	3,54	
<hr/>							
	R Ncl. Caudatus, Corpus callosum, Thalamus, Gyrus cingulate		14	-14	24	4,24	112
➤	R Ncl. Caudatus, Corpus callo- sum		12	-2	24	4,20	
➤	R Thalamus		10	-16	18	3,60	
<hr/>							
	R Gyrus präcentralis, mittlerer Frontal- lappen, prämotorischer Cortex, primärmotorischer Cortex, primär somatosensorischer Cortex, Gyrus frontalis superior, Gyrus postcentralis	BA6, BA4a, BA4p, BA3b	42	-4	46	4,52	93

Region	Cluster-Maximum ➤ Lokale Maxima	BA	x	y	z	Peak Z	Voxel
➤	R Gyrus präcentralis, mittlerer Frontallappen, Gyrus frontalis superior, prämotorischer Cortex	BA6	30	-8	48	3,93	
➤	R Gyrus präcentralis, Gyrus postcentralis (7 %), primärmotorischer Cortex, prämotorischer Cortex, primär somatosensorischer Cortex	BA4p, BA4a, BA3b, BA6, BA3a	36	-16	48	3,66	
➤	R Gyrus präcentralis, mittlerer Frontallappen, prämotorischer Cortex, primärmotorischer Cortex, primär somatosensorischer Cortex	BA6, BA4a, BA3b	42	-8	54	3,36	
➤	R Gyrus präcentralis, primärmotorischer Cortex, primär somatosensorischer Cortex, prämotorischer Cortex	BA4a, BA4p, BA3b, BA6	40	-12	46	3,32	
➤	R Gyrus präcentralis, primärmotorischer Cortex, primär somatosensorischer Cortex, prämotorischer Cortex	BA4p, BA4a, BA3b, BA6, BA3a	36	-14	44	3,28	

cluster threshold Z = 3,1 und p = 0,05, k > 10

Dargestellt sind die Clustermaxima mit den dazugehörigen lokalen Maxima des allgemeinen linearen Modells der gruppengemittelten Aktivierungsmuster separat für die Kontrollprobanden des allgemeinen Aktivierungsmusters im **Kontrast cue > control**.

Verwendete Atlanten der FSL-Datenbank: Juelich Histological Atlas (Eickhoff et al. 2005), Harvard-Oxford Subcortical Structural Atlas (Frazier et al. 2005; Makris et al. 2006), Subthalamic Nucleus Atlas (Forstmann et al. 2012), Talairach Daemon Labels (Lancaster et al. 2000)

Tabelle A5-6.5.1-3: Clustermaxima mit lokalen Maxima allgemein Stotternde

Region	Cluster-Maximum ➤ Lokale Maxima	BA	x	y	z	Peak Z	Voxel
	Thalamus (ventral posterior lateral und medial, medial dorsal L/R), Ncl. Caudatus (L/R), Putamen (L/R), Pallidum (lateral, medial, L/R), Ncl. Ruber (L/R), superiorer temporaler Gyrus, Gyrus frontalis inferior pars triangularis + pars opercularis, Hirnstamm (L/R), Substantia nigra (L/R), Insellappen (L/R), Ncl. Subthalamicus (L/R), Ncl. lentiformis (L/R), Pulvinar (L/R), Claustrum (L/R), Gyrus präcentralis (L/R), sekundär somatosensorischer Cortex, parietales Operculum, frontales Operculum, zentrales Operculum, Gyrus cingulate, Tractus corticospinalis (L/R), Corpus callosum	BA47, BA13, BA45, BA6, BA44, BA34, OP4	24	0	12	6,22	6520
	➤ L Putamen, Pallidum, Ncl. Lentiformis		-22	-6	6	6,03	
	➤ L Hirnstamm		-6	-26	-8	5,90	
	➤ R Hirnstamm	BA6, BA24	10	-24	-16	5,85	
	➤ R Hirnstamm		8	-26	-6	5,77	
	➤ L Putamen, Ncl. Lentiformis		-22	10	8	5,72	
	paracingulärer Gyrus, anteriorer cingulärer Gyrus (ACC, L/R), supplementärmotorischer Cortex (SMA), prämotorischer Cortex (L/R), Cerebellum, primärmotorischer Cortex (L), primär somatosensorischer Cortex, mittlerer frontaler Gyrus (L/R), Gyrus frontalis superior, Gyrus präcentralis (L), Gyrus postcentralis	BA6 (L/R), BA24 (L/R), BA32 (L/R), BA4 (L) BA1 (L), BA3b (L), 5Ci (L)	-6	8	46	5,52	2260
	➤ R SMA, Gyrus frontalis superior, paracingulärer Gyrus, Gyrus präcentralis, prämotorischer Cortex, Gyrus frontalis medialis	BA6	8	2	60	5,46	
	➤ L Gyrus cinguli anterior (ACC), paracingulärer Gyrus, SMA, Cingulum, Cerebellum, limbischer Lappen	BA24	-6	10	34	5,43	
	➤ L Gyrus cinguli anterior (ACC), paracingulärer Gyrus, SMA, Cingulum, Cerebellum, limbischer Lappen	BA24	-8	8	38	5,41	
	➤ R paracingulärer Gyrus, Gyrus cinguli anterior (ACC), Cerebellum, Frontallappen		12	18	36	5,36	
	➤ R paracingulärer Gyrus, SMA, Gyrus frontalis superior, Gyrus cinguli anterior (ACC), prämotorischer Cortex, Gyrus frontalis medius	BA6	10	10	50	5,35	

Region	Cluster-Maximum ➤ Lokale Maxima	BA	x	y	z	Peak Z	Voxel
L Occipitallappen lateral (superior und inferior) + medial, Cuneus, visueller Cortex, Radiatio optica		V3V, V1 BA17, V2 BA18, V4, BA19	-22	-96	4	5,06	232
➤ L Gyrus occipitalis (mittlerer, inferior, superior), visueller Cortex		V2 BA18	-28	-88	10	4,71	
➤ L Occipitallappen lateral (superior und inferior), mittlerer Occipitallappen, visueller Cortex, Radiatio optica		V1 BA17, V2 BA18, V3V	-20	-94	18	4,02	
➤ L Occipitallappen lateral (superior und inferior), mittlerer Occipitallappen, visueller Cortex, Radiatio optica		V1 BA17, V2 BA18, V3V	-26	-96	12	4,02	
➤ L mittlerer Occipitallappen, visueller Cortex, Radiatio optica		V1 BA17, V2 BA18, V3V	-22	-100	10	3,47	
➤ L Occipitallappen lateral (superior und inferior), mittlerer Occipitallappen, Lobus parietalis inferior		PGp	-32	-80	20	3,44	
L Gyrus frontalis medius, Gyrus frontalis inferior pars triangularis, Gyrus frontalis superior		BA44, BA45, BA10, BA9	-32	42	20	5,32	212
➤ L Gyrus frontalis medius, Gyrus frontalis superior			-30	44	28	4,45	
➤ L Gyrus frontalis medius		BA9	-32	42	32	3,93	
➤ L Gyrus frontalis superior		BA10	-34	54	18	3,90	
R Gyrus präcentralis , Gyrus frontalis medius, Prämotorischer Cortex , primärmotorischer Cortex , primär somatosensorischer Cortex, Gyrus postcentralis		BA6, BA4a, BA4p, BA1, BA3b, BA6	42	-4	46	4,61	160
➤ R Gyrus präcentralis, prämotorischer Cortex, primär somatosensorischer Cortex		BA6, BA1, BA3b, BA4	58	-2	48	4,45	
➤ R Gyrus präcentralis, prämotorischer Cortex, primärmotorischer Cortex, primär somatosensorischer Cortex		BA4p, BA4a, BA3b, BA6, BA3a, BA4	36	-16	48	3,29	
R Occipitallappen lateral (superior und inferior), Cuneus, Cerebellum, visueller Cortex, Radiatio optica		V1 BA17, V2 BA18, V3V, V4	20	-96	6	4,24	112
➤ R mittlerer Occipitallappen, visueller Cortex, Radiatio optica		V1 BA17, V2 BA18, V3V	24	-98	10	4,22	

Region	Cluster-Maximum ➤ Lokale Maxima	BA	x	y	z	Peak Z	Voxel
R Occipitallappen lateral (superior und inferior), visueller Cortex, Radiatio optica		V1 BA17, V2 BA18, V3V, V4	28	-94	4	3,70	
	➤ R Occipitallappen lateral (superior und inferior), visueller Cortex, Radiatio optica, Gyrus fusiformis	V3V, V4	30	20	36	3,67	
	➤ R Gyrus frontalis medius, Gyrus frontalis superior,	BA10, BA9	36	44	18	4,70	94
R Gyrus frontalis medius			28	38	24	4,30	
	➤ R Gyrus frontalis medius		34	38	24	4,08	

cluster threshold Z = 3,1 und p = 0,05, k > 10

Dargestellt sind die Clustermaxima mit den dazugehörigen lokalen Maxima des allgemeinen linearen Modells der gruppengemittelten Aktivierungsmuster separat für die stotternden Probanden des allgemeinen Aktivierungsmusters im **Kontrast cue > control**.

Verwendete Atlanten der FSL-Datenbank: Juelich Histological Atlas (Eickhoff et al. 2005), Harvard-Oxford Subcortical Structural Atlas (Frazier et al. 2005; Makris et al. 2006), Subthalamic Nucleus Atlas (Forstmann et al. 2012), Talairach Daemon Labels (Lancaster et al. 2000)

Tabelle A6-6.5.1-4: Clustermaxima mit lokalen Maxima PPI group mean

Region	Cluster-Maximum ➤ Lokale Maxima	BA	x	y	z	Peak Z	Voxel
R supplementärmotorischer Cortex, Gyrus paracinguli, Gyrus frontalis superior, Gyrus cinguli (anterior), prämotorischer Gyrus, Gyrus frontalis medialis		BA6	6	4	56	4,21	71
L Gyrus frontalis superior, Gyrus präcentralis, prämotorischer Cortex		BA6	-18	-8	64	4,08	41
R Putamen, Ncl. Lentiformis, Globus pallidus			30	6	2	3,69	32
	➤ R Pallidum, Putamen		24	0	4	3,36	
L Gyrus präcentralis, Precuneus, Gyrus cinguli (posterior), primärmotorischer Cortex, prämotorischer Cortex, primär somatosensorischer Cortex		BA4a, BA3a, BA4p, BA7, BA31, BA5	-4	-28	52	4,07	27
	➤ L Gyrus präcentralis, Gyrus cinguli (posterior), SMA, primärmotorischer Cortex, prämotorischer Cortex, superiorer Parietallappen	BA6, BA4a, 5Ci	-8	-22	48	3,28	
R Gyrus präcentralis, prämotorischer Cortex, primärmotorischer Cortex, primär somatosensorischer Cortex		BA6, BA4a, BA3b, BA4p, BA1	52	-6	42	3,87	18

Region	Cluster-Maximum ➤ Lokale Maxima	BA	x	y	z	Peak Z	Voxel
	L Gyrus präcentralis, mittlerer frontaler Gyrus, Gyrus frontalis superior, prämotorischer Cortex, primärmotorischer Cortex	BA6, BA4p, BA4a	-30	-12	56	4,01	17
	R SMA, Gyrus präcentralis, primärmotorischer Cortex, prämotorischer Cortex	BA6, BA4a	8	-14	60	3,81	17
	R SMA, Gyrus präcentralis, primärmotorischer Cortex, prämotorischer Cortex	BA6, BA4a	6	-14	66	3,62	
	➤ R primärmotorischer Cortex, prämotorischer Cortex, SMA, Gyrus cinguli (posterior), superiorer Parietallappen	BA6, BA4a, 5Ci, BA31	6	-20	48	3,55	14
	➤ L primärmotorischer Cortex, prämotorischer Cortex, SMA, Gyrus cinguli (posterior), Gyrus präcentralis	BA6, BA4a, BA31	-2	-18	48	3,26	

cluster threshold Z = 2,3 und p = 0,05, k > 14

Dargestellt sind die Clustermaxima mit den dazugehörigen lokalen Maxima der PPI der gruppengemittelten Aktivierungsmuster für alle Teilnehmer im **Kontrast cue > control** (PPI **positive Interaktion** der SN).

Verwendete Atlanten der FSL-Datenbank: Juelich Histological Atlas (Eickhoff et al. 2005), Harvard-Oxford Subcortical Structural Atlas (Frazier et al. 2005; Makris et al. 2006), Subthalamic Nucleus Atlas (Forstmann et al. 2012), Talairach Daemon Labels (Lancaster et al. 2000)

Tabelle A7-6.5.1-5: Clustermaxima mit lokalen Maxima PPI Kontrollen

Region	Cluster-Maximum ➤ Lokale Maxima	BA	x	y	z	Peak Z	Voxel
	L Gyrus präcentralis, mittlerer frontaler Gyrus, Gyrus frontalis superior, prämotorischer Cortex, primärmotorischer Cortex	BA6, BA4p, BA4a	-30	-12	56	4,02	84
	➤ L Gyrus frontalis superior, Gyrus präcentralis, primärmotorischer Cortex	BA6	-18	-6	64	3,81	
	➤ L Gyrus präcentralis, Gyrus frontalis superior, prämotorischer Cortex	BA6	-24	-24	60	3,37	
	L Gyrus präcentralis, Gyrus cinguli (posterior), SMA, Gyrus cinguli (anterior), primärmotorischer Cortex, prämotorischer Cortex, Precuneus, primärmotorischer Cortex	BA6 (L/R), BA4a (L/R), BA7, BA31 (L/R), BA5, BA3a, 5M	-4	-20	48	3,85	60

Region	Cluster-Maximum ➤ Lokale Maxima	BA	x	y	z	Peak Z	Voxel
➤	R Gyrus präcentralis, Gyrus cinguli (posterior), SMA, Gyrus cinguli (anterior), primärmotorischer Cortex, prämotorischer Cortex	BA6, BA4a, 5M, 5Ci	6	-20	48	3,62	
➤	L Gyrus präcentralis, SMA, Gyrus cinguli (posterior), primärmotorischer Cortex, prämotorischer Cortex	BA6, BA4a, 5Ci	-8	-22	50	3,58	
➤	L Gyrus präcentralis, Gyrus cinguli (posterior), Precuneus, primärmotorischer Cortex, prämotorischer Cortex, primär somatosensorischer Cortex	BA6, BA4a, 5M, 5Ci, BA3a	-8	-28	50	3,48	
	L primär somatosensorischer Cortex, superiorer Parietallappen, Precuneus, inferiorer Parietallappen, anteriorer intra-parietaler Sulcus, primärmotorischer Cortex	BA2, BA1, 7PC, 7A, 5L, BA7, BA40, BA3a, BA3b, BA5, BA4a, BA4p, BA6	-30	-46	58	4,03	57
➤	L Gyrus präcentralis, primär somatosensorischer Cortex, superiorer Parietallappen, primärmotorischer Cortex	BA3b, BA4p, BA2, 5L, BA1, BA4a, BA6, 7PC	-20	-34	62	3,84	
➤	L Gyrus präcentralis, superiorer Parietallappen, primär somatosensorischer Cortex, primärmotorischer Cortex	BA3b, BA4p, BA2, BA4a, BA3a, BA1, 7PC	-26	-34	58	3,67	
➤	L primär somatosensorischer Cortex, superiorer Parietallappen, primärmotorischer Cortex	BA2, BA1, 5L, BA3b, 7A, 7PC, BA4p, BA40	-26	-42	58	3,60	
➤	L Gyrus postcentralis, superiorer Parietallappen, Supramarginal-Gyrus (anterior), Gyrus präcentralis, primär somatosensorischer Cortex, primärmotorischer Cortex	5L, BA3b, BA2, BA4p, 7PC, BA1, BA3a, 7A, 5M, BA4a	-20	-40	60	3,18	
	L SMA, Gyrus cinguli (anterior und posterior), Gyrus präcentralis, prämotorischer Cortex, mittlerer frontaler Gyrus, primärmotorischer Cortex	BA6, BA31, BA24, BA4a, BA4p	-4	-8	48	3,65	51
➤	L SMA, Gyrus cinguli (anterior), prämotorischer Cortex	BA6	-10	-6	48	3,58	
➤	L SMA, Gyrus cinguli (anterior), prämotorischer Cortex	BA6	-4	-4	48	3,56	
➤	L SMA, Gyrus cinguli (anterior), prämotorischer Cortex, Gyrus präcentralis	BA6	-8	-6	44	3,49	

Region	Cluster-Maximum ➤ Lokale Maxima	BA	x	y	z	Peak Z	Voxel
➤	L SMA, Gyrus cinguli (anterior), prämotorischer Cortex, primärmotorischer Cortex, mittlerer frontaler Gyrus	BA6	-6	-10	52	3,34	
	R SMA, Gyrus frontalis superior, paracingulärer Gyrus, prämotorischer Cortex, mittlerer frontaler Gyrus	BA6	6	4	58	4,08	47
	R Putamen, Globus pallidum, Ncl. Lentiformis		30	6	2	4,04	36
	R Gyrus präcentralis, Gyrus postcentralis, prämotorischer Cortex, primärmotorischer Cortex, primär somatosensorischer Cortex	BA6, BA4a, BA3b, BA4p, BA1	52	-6	42	3,65	22
➤	R Gyrus präcentralis, Gyrus postcentralis, prämotorischer Cortex, primärmotorischer Cortex, primär somatosensorischer Cortex	BA6, BA4a, BA3b, BA4p, BA1	48	-10	44	3,44	
➤	R Gyrus präcentralis, Gyrus postcentralis, prämotorischer Cortex, primärmotorischer Cortex, primär somatosensorischer Cortex	BA6, BA4a, BA3b, BA4p, BA1	52	-10	44	3,37	
	L Putamen, Globus pallidum, Ncl. Lentiformis		-24	-2	2	3,78	19
	L/R Gyrus cinguli anterior	BA24	0	-2	36	3,85	14
➤	L/R Gyrus cinguli anterior	BA24	0	4	36	3,28	

cluster threshold Z = 2,3 und p = 0,05, k > 14

Dargestellt sind die Clustermaxima mit den dazugehörigen lokalen Maxima der PPI der gruppengemittelten Aktivierungsmuster für Kontrollprobanden im **Kontrast cue > control** (PPI **positive Interaktion** der SN).

Verwendete Atlanten der FSL-Datenbank: Juelich Histological Atlas (Eickhoff et al. 2005), Harvard-Oxford Subcortical Structural Atlas (Frazier et al. 2005; Makris et al. 2006), Subthalamic Nucleus Atlas (Forstmann et al. 2012), Talairach Daemon Labels (Lancaster et al. 2000)

6.6 Verhaltensdaten

6.6.1 Reaktionszeiten

Tabelle A8-6.6.1-1: Reaktionszeiten des CPT-Paradigmas

Median_RT	Mess_ID					Aver- age_RT													
	Run_0	Run_1	Run_2	Run_3	Run_4	Run_0	Run_1	Run_2	Run_3	Run_4	Run_5								
Kontrol- len	1	5569	M	26	449	394	345	344	344	344	1	5569	M	26	435	394	346	343	
	2	5570	M	28	379	347	326	316	316	316	2	5570	m	28	415	353	339	322	
	3	5572	M	35	316	330	314	308	308	308	3	5572	m	35	357	361	317	320	
	4	5573	F	25	351	333	333	331	331	331	4	5573	f	25	361	341	339	350	
	5	5575	F	26	694	392	377	373	373	373	5	5575	f	26	683	409	437	372	
	6	5658	M	36	336	327	373	346	346	346	6	5658	m	36	343	342	379	361	
	7	5669	M	42	382	403	362	370	370	370	7	5669	m	42	415	399	379	385	
	8	5671	F	21	426	392	362	405	405	405	8	5671	f	21	429	401	364	408	
	9	5774	M	23	668	517	434	407	407	407	9	5774	m	23	633	496	437	415	
	10	6001	F	23	407	337	323	328	328	328	10	6001	f	23	424	351	333	334	
	11	6622	F	24	468	528	392	440	471	471	11	6622	f	24	498	514	418	463	470
	12	6624	M	25	463	428	425	406	361	361	12	6624	m	25	451	429	428	416	374
	13	6626	M	25	480	457	438	432	519	519	13	6626	m	25	508	475	461	491	532
	14	6628	M	24	498	426	530	550	553	553	14	6628	m	24	495	435	571	555	562
Stotternde												Stott							
1	5476	M	26	546	493	494	407	407	407	1	5476	m	26	607	542	527	478		
2	5479	M	26	496	369	343	340	340	340	2	5479	m	26	489	384	350	359		
3	5496	m	40	379	398	411	370	370	370	3	5496	m	40	414	414	420	457		
4	5530	f	21	851	428	333	367	367	367	4	5530	f	21	802	435	344	389		

Median_RT		Aver- age_RT										Stott					
Mess_ID	Geschlecht	Alter	Run_0	Run_1	Run_2	Run_3	Run_4	Run_5	Mess_ID	Geschlecht	Alter		Run_0	Run_1	Run_2	Run_3	Run_4
5	f	25	434	415	454	379			5	f	25	452	456	453	373		
6	M	46	481	429	339	316			6	m	46	493	402	337	323		
7	M	38	432	440	395	374			7	m	38	437	435	411	375		
8	F	36	383	375	317	302			8	f	36	385	371	318	313		
9	M	20	543	489	497	437			9	m	20	545	503	538	437		
10	M	38	352	322	323	321	331		10	m	38	376	332	331	322	330	
11	M	24	364	375	397	370	388		11	m	24	376	390	401	373	384	
12	M	24	410	399	397	372	354		12	m	24	415	411	398	380	369	
13	F	23	419	337	333	344	323		13	f	23	420	345	347	358	330	

Tabelle A8-6.6.1-1: Dargestellt sind die Mediane (Median_RT) und Mittelwerte (Average_RT) der Reaktionszeiten in ms der jeweiligen Probanden.

Für die Analysen der Verhaltensdaten wurden die Mediane der Reaktionszeiten in ms aus den Durchläufen (Runs) der 12-Kanal-Messung (Run_1-Run_4) aus Experiment 1 (14 nicht stotternde Kontrollprobanden, 13 stotternde Probanden; Kont/Stott) verwendet.

Entsprechend vier direkt aufeinanderfolgende Durchläufe ohne Übungspause. Bei drei stotternden Probanden hat vor dem Experiment 1 (12-Kanal-Messung) die 32-Kanal-Messung (Run_0) stattgefunden (\cong Experiment 2). Bei 5 Probanden hat die 32-Kanal-Messung nach der 12-Kanal-Messung stattgefunden (Run_5).

6.6.2 Fehlerraten

Tabelle A9-6.6.2-1: Fehlerraten des CPT-Paradigmas

	Experiment 1 Mess_ID	Experiment 2 Mess_ID	Geschlecht	Alter	Exp.1 Miss	Exp.1 FA	Hit	FALSE ALARM	d'prime Index	Run_1	Run_2	Run_3	Run_4	Exp.2 Miss	FA
Kontrollen															
1	5569		m	26	/	2	0,992188	0,007813	4,835	f			f		
2	5570		m	28	/	3	0,992188	0,011719	4,684	f	f		f		
3	5572		m	35	/	6	0,992188	0,023438	4,405	f	ff	f	ff		
4	5573		f	25	/	/	0,992188	0,001953	5,303						
5	5575		f	26	/	/	0,992188	0,001953	5,303						
6	5658		m	36	/	3	0,992188	0,011719	4,684	f	f	f			
7	5669		m	42	/	2	0,992188	0,007813	4,835				ff		
8	5671		f	21	2	2	0,96875	0,007813	4,28	of			of		
9	5774		m	23	/	2	0,992188	0,007813	4,835		f		f		
10	6001		f	23	/	1	0,992188	0,003906	5,078			f			
11	6622	6623	f	24	/	4	0,992188	0,015625	4,572	ff		f	f	/	/
12	6624	6625	m	25	/	1	0,992188	0,003906	5,078			f		/	/
13	6626	6627	m	25	/	1	0,992188	0,003906	5,078	f				/	/
14	6628	6629	m	24	/	3	0,992188	0,011719	4,684	f		ff		/	/
Stotternde															
1	5476		m	26	3	1	0,953125	0,003906	4,336		o	o	of		
2	5479		m	26	3	2	0,953125	0,007813	4,094	of	o	f	o		
3	5496		m	40	1	3	0,984375	0,011719	4,42	f		f	of		
4	5530		f	21	/	/	0,992188	0,001953	5,303						
5	5531		f	25	1	2	0,984375	0,007813	4,953	f	o		f		
6	5633		m	46	/	1	0,992188	0,003906	5,078			f			
7	5639		m	38	/	5	0,992188	0,019531	4,481	ff	ff	f			
8	5649		f	36	/	1	0,992188	0,003906	5,078				f		

Stotternde	Experiment 1		Experiment 2		Alter	Geschlecht	Exp.1 Miss	Exp.1 FA	Hit	FALSE ALARM		d'prime Index	Run_1	Run_2	Run_3	Run_4	Exp.2		
	Mess_ID	Mess_ID	ALARM	Index						f	f		f	f	Miss	FA			
9	5782				20	m	/	3	0,992188	0,011719	4,684		f	f	f	f			
10	6586	6588			38	m	/	1	0,992188	0,003906	5,078		f					/	1
11	6589	6587			24	m	1	5	0,984375	0,019531	4,218	f	f	f	f	off		/	4
12	6648	6647			24	m	/	/	0,992188	0,001953	5,303		f					/	1
13	6650	6649			23	f	/	1	0,992188	0,003906	5,078	f						/	2

Tabelle A9-6.6.2-1: Dargestellt sind die Fehlerraten (*Miss und False-Alarm*) der jeweiligen Probanden aus Experiment 1 und 2. Die Hit-Rate zeigt einen prozentualen Ausdruck der richtigen motorischen Antworten. FALSE ALARM zeigt den prozentualen Ausdruck motorischer Antworten, wo keine erwartet worden sind. Zusammengefasst stellen sich beide im d'prime-Index dar.

Abkürzungen: *Miss („o“)* – sind die ausgelassenen Reaktionen an Stellen, wo eine motorische Antwort erwartet worden ist. *FA – False-Alarm („f“)*, eine fälschliche motorische Antwort an Stellen, wo keine erwartet worden ist. Run_1-4 $\hat{=}$ Durchlauf 1–4.

7. Literaturverzeichnis

- Alexander GE, DeLong MR, Strick PL (1986): Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci* 9, 357–381
- Allert N, Kelm D, Blahak C, Capelle H-H, Krauss JK (2010): Stuttering induced by thalamic deep brain stimulation for dystonia. *J Neural Transm (Vienna)* 1996 117, 617–620
- Alm PA (2004): Stuttering and the basal ganglia circuits: a critical review of possible relations. *J Commun Disord* 37, 325–369
- Ambrose NG, Cox NJ, Yairi E (1997): The genetic basis of persistence and recovery in stuttering. *J Speech Lang Hear Res* 40, 567–580
- Anderson JM, Hughes JD, Rothi LJG, Crucian GP, Heilman KM (1999): Developmental stuttering and Parkinson's disease: the effects of levodopa treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 66, 776–778
- Andersson JLR, Jenkinson M, Smith SM (2007a): Non-linear optimisation. FMRIB technical report TR07JA1; <https://www.fmrib.ox.ac.uk/datasets/techrep/tr07ja1/tr07ja1.pdf>; abgerufen am 23.03.2020
- Andersson JLR, Jenkinson M, Smith SM (2007b): Non-linear registration, aka Spatial normalization. FMRIB technical report TR07JA2; <https://www.fmrib.ox.ac.uk/datasets/techrep/tr07ja2/tr07ja2.pdf>; abgerufen am 23.03.2020
- Bär K-J, de la Cruz F, Schumann A, Koehler S, Sauer H, Critchley H, Wagner G (2016): Functional connectivity and network analysis of midbrain and brainstem nuclei. *NeuroImage* 134, 53–63
- Basser PJ, Mattiello J, Lebihan D (1994): Estimation of the Effective Self-Diffusion Tensor from the NMR Spin Echo. *J Magn Reson B* 103, 247–254
- Beckmann C, Jenkinson M, Smith SM (2003): General multi-level linear modelling for group analysis in FMRI. *NeuroImage* 20, 1052–1063
- Belyk M, Kraft SJ, Brown S (2015): Stuttering as a trait or state - an ALE meta-analysis of neuroimaging studies. *Eur J Neurosci* 41, 275–284
- Bianciardi M, Toschi N, Eichner C, Polimeni JR, Setsompop K, Brown EN, Hamalainen MS, Rosen BR, Wald LL (2016): In vivo functional connectome of human brainstem nuclei of the ascending arousal, autonomic and motor systems by high spatial resolution 7 Tesla fMRI. *Magma* 29, 451
- Bloodstein O, Bernstein Ratner N: *A Handbook on Stuttering*. 6. Auflage; Delmar, Clifton Park 2008
- Bohland JW, Bullock D, Guenther FH (2010): Neural representations and mechanisms for the performance of simple speech sequences. *J Cogn Neurosci* 22, 1504–1529
- Böhme G: *Sprach-, Sprech-, Stimm- und Schluckstörungen*. Band 2; 4. Auflage; Elsevier Urban & Fischer, München 2006

- Bothe AK, Davidow JH, Bramlett RE, Franic DM, Ingham RJ (2006): Stuttering treatment research 1970-2005: II. Systematic review incorporating trial quality assessment of pharmacological approaches. *Am J Speech Lang Pathol* 15, 342–352
- Boyd A, Dworzynski K, Howell P (2011): Pharmacological agents for developmental stuttering in children and adolescents: a systematic review. *J Clin Psychopharmacol* 31, 740–744
- 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, 761–784
- 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, 105–117
- Budde KS, Barron DS, Fox PT (2014): Stuttering, induced fluency, and natural fluency: a hierarchical series of activation likelihood estimation meta-analyses. *Brain Lang* 139, 99–107
- Burghaus L, Hilker R, Thiel A, Galldiks N, Lehnhardt FG, Zaro-Weber O, Sturm V, Heiss W-D (2006): Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus reversibly deteriorates stuttering in advanced Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)* 1996 113, 625–631
- Burns D, Brady JP, Kuruville K (1978): The acute effect of haloperidol and apomorphine on the severity of stuttering. *Biol Psychiatry* 13, 255–64
- Bütfering C: Geschlechterspezifische Unterschiede Sprechassozierte Gehirnaktivität bei stotternen Menschen – eine klinische Studie mittels funktioneller Magnetresonanztomografie. Med. Diss., Göttingen 2015
- Caruso AJ, Chodzko-Zajko WJ, Bidinger DA, Sommers RK (1994): Adults who stutter: responses to cognitive stress. *J Speech Hear Res* 37, 746–754
- Chang S-E, Zhu DC (2013): Neural network connectivity differences in children who stutter. *Brain J Neurol* 136, 3709–3726
- Chang S-E, Erickson KI, Ambrose NG, Hasegawa-Johnson MA, Ludlow CL (2008): Brain anatomy differences in childhood stuttering. *NeuroImage* 39, 1333–1344
- Chang S-E, Kenney MK, Loucks TMJ, Poletto CJ, Ludlow CL (2009): Common neural substrates support speech and non-speech vocal tract gestures. *NeuroImage* 47, 314–325
- Chang S-E, Horwitz B, Ostuni J, Reynolds R, Ludlow CL (2011): Evidence of Left Inferior Frontal–Premotor Structural and Functional Connectivity Deficits in Adults Who Stutter. *Cereb Cortex* 21, 2507–2518
- Chang S-E, Zhu DC, Choo AL, Angstadt M (2015): White matter neuroanatomical differences in young children who stutter. *Brain J Neurol* 138, 694–711
- Cole MW, Bassett DS, Power JD, Braver TS, Petersen SE (2014): Intrinsic and Task-Evoked Network Architectures of the Human Brain. *Neuron* 83, 238–251
- Comings DE, MacMurray JP (2006): Maternal age at the birth of the first child as an epistatic factor in polygenic disorders. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 141, 1–6

- Connally EL, Ward D, Howell P, Watkins KE (2014): Disrupted white matter in language and motor tracts in developmental stuttering. *Brain Lang* 131, 25–35
- 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, 1097–1105
- Cykowski MD, Fox PT, Ingham RJ, Ingham JC, Robin DA (2010): A study of the reproducibility and etiology of diffusion anisotropy differences in developmental stuttering: a potential role for impaired myelination. *NeuroImage* 52, 1495–1504
- Dahlstroem A, Fuxe K (1964): Evidence for existence of monoamine-containing neurons in the central nervous system. *Acta Physiol Scand Suppl* 232, 1–55
- Dang LC, O’Neil JP, Jagust WJ (2012): Dopamine Supports Coupling of Attention-Related Networks. *J Neurosci* 32, 9582–9587
- Dechent P, Frahm J (2004): Funktionelle Magnetresonanz-Tomografie des menschlichen Gehirns. *Neuroforum* 10, 229–236
- Eickhoff SB, Stephan KE, Mohlberg H, Grefkes C, Fink GR, Amunts K, Zilles K (2005): A new SPM toolbox for combining probabilistic cytoarchitectonic maps and functional imaging data. *NeuroImage* 25, 1325–1335
- Etchell AC, Johnson BW, Sowman PF (2014): Behavioral and multimodal neuroimaging evidence for a deficit in brain timing networks in stuttering: a hypothesis and theory. *Front Hum Neurosci* 8, 467
- Felten DL, Sladek JR (1983): Monoamine distribution in primate brain V. Monoaminergic nuclei: Anatomy, pathways and local organization. *Brain Res Bull* 10, 171–284
- Forstmann BU, Keuken MC, Jahfari S, Bazin P-L, Neumann J, Schäfer A, Anwender A, Turner R (2012): Cortico-subthalamic white matter tract strength predicts interindividual efficacy in stopping a motor response. *NeuroImage* 60, 370–375
- Foundas AL, Bollich AM, Corey DM, Hurley M, Heilman KM (2001): Anomalous anatomy of speech-language areas in adults with persistent developmental stuttering. *Neurology* 57, 207–215
- Fox PT, Ingham RJ, Ingham JC, Hirsch TB, Downs JH, Martin C, Jerabek P, Glass T, Lancaster JL (1996): A PET study of the neural systems of stuttering. *Nature* 382, 158–161
- Frahm J, Bruhn H, Merboldt KD, Hänicke W (1992): Dynamic MR imaging of human brain oxygenation during rest and photic stimulation. *J Magn Reson Imaging* 2, 501–505
- Frahm J, Merboldt K-D, Hänicke W, Kleinschmidt A, Boecker H (1994): Brain or vein-oxygenation or flow? On signal physiology in functional MRI of human brain activation. *NMR Biomed* 7, 45–53
- Frazier JA, Chiu S, Breeze JL, Makris N, Lange N, Kennedy DN, Herbert MR, Bent EK, Koneru VK, Dieterich ME, et al. (2005): Structural Brain Magnetic Resonance Imaging of Limbic and Thalamic Volumes in Pediatric Bipolar Disorder. *Am J Psychiatry* 162, 1256–1265
- Friederici AD (2002): Towards a neural basis of auditory sentence processing. *Trends Cogn Sci* 6, 78–84

- Friederici AD (2011): The Brain Basis of Language Processing: From Structure to Function. *Physiol Rev* 91, 1357–1392
- Friston KJ, Buechel C, Fink GR, Morris J, Rolls E, Dolan RJ (1997): Psychophysiological and Modulatory Interactions in Neuroimaging. *Neuroimage* 6, 218–229
- Gass N, Schwarz AJ, Sartorius A, Cleppien D, Zheng L, Schenker E, Risterucci C, Meyer-Lindenberg A, Weber-Fahr W (2013): Haloperidol modulates midbrain-prefrontal functional connectivity in the rat brain. *Eur Neuropsychopharmacol* 23, 1310–1319
- Gerfen CR (1984): The neostriatal mosaic: compartmentalization of corticostriatal input and striatonigral output systems. *Nature* 311, 461–464
- Giraud A (2008): Severity of dysfluency correlates with basal ganglia activity in persistent developmental stuttering. *Brain Lang* 104, 190–199
- Goberman AM, Blomgren M (2003): Parkinsonian speech disfluencies: effects of L-dopa-related fluctuations. *J Fluency Disord* 28, 55–70
- Grohnfeldt M: Kompendium der akademischen Sprachtherapie und Logopädie Band 3: Sprachentwicklungsstörungen, Redeflussstörungen, Rhinophonien. 1. Auflage; W. Kohlhammer GmbH, Stuttgart 2017
- Guenther FH (1995): Speech sound acquisition, coarticulation, and rate effects in a neural network model of speech production. *Psychol Rev* 102, 594–621
- Guenther FH: Neural Control of Speech. MIT Press, Cambridge, MA 2016
- Guenther FH, Hampson M, Johnson D (1998): A theoretical investigation of reference frames for the planning of speech movements. *Psychol Rev* 105, 611–633
- Guenther FH, Ghosh SS, Tourville JA (2006): Neural modeling and imaging of the cortical interactions underlying syllable production. *Brain Lang* 96, 280–301
- Hartmann B, Lange M: Mutismus im Kindes-, Jugend- und Erwachsenenalter. 6. überarbeitete Auflage; Schulz-Kirchner Verlag, Idstein 2013
- Heeger DJ, Ress D (2002): What does fMRI tell us about neuronal activity? *Nat Rev Neurosci* 3, 142–151
- Hickok G, Poeppel D (2007): The cortical organization of speech processing. *Nat Rev Neurosci* 8, 393–402
- Hoshi E, Tremblay L, Féger J, Carras PL, Strick PL (2005): The cerebellum communicates with the basal ganglia. *Nat Neurosci* 8, 1491
- Howell P, Davis S, Williams R (2008): Late childhood stuttering. *J Speech Lang Hear Res* 51, 669–687
- Ingham RJ, Grafton ST, Bothe AK, Ingham JC (2012): Brain activity in adults who stutter: Similarities across speaking tasks and correlations with stuttering frequency and speaking rate. *Brain Lang* 122, 11–24

- Jenkinson M (2003): Fast, automated, N-dimensional phase-unwarping algorithm. *Magn Reson Med* 49, 193–197
- Jenkinson M (2004): Improving the registration of B0-distorted EPI images using calculated cost function weights. *NeuroImage* 5, 140–153
- Jenkinson M, Smith S (2001): A global optimisation method for robust affine registration of brain images. *Med Image Anal* 5, 143–156
- Jenkinson M, Bannister P, Brady M, Smith S (2002): Improved optimization for the robust and accurate linear registration and motion correction of brain images. *NeuroImage* 17, 825–841
- Jenkinson M, Beckmann CF, Behrens TEJ, Woolrich MW, Smith SM (2012): FSL. *NeuroImage* 62, 782–790
- Karnath H-O, Thier P (Hrsg.): *Neuropsychologie*. 2. aktualisierte und erweiterte Auflage; Springer Medizin Verlag, Heidelberg 2006
- Karnath H-O, Thier P (Hrsg.): *Kognitive Neurowissenschaften*. 3. aktualisierte und erweiterte Auflage; Springer Medizin Verlag, Heidelberg 2012
- Kell CA, Neumann K, von Kriegstein K, Posenenske C, von Gudenberg AW, Euler H, Giraud A-L (2009): How the brain repairs stuttering. *Brain* 132, 2747–2760
- Kent RD (2000): Research on speech motor control and its disorders: a review and prospective. *J Commun Disord* 33, 391–427
- Keuken MC, Bazin P-L, Crown L, Hootsmans J, Laufer A, Müller-Axt C, Sier R, van der Putten EJ, Schäfer A, Turner R, Forstmann BU (2014): Quantifying inter-individual anatomical variability in the subcortex using 7 T structural MRI. *NeuroImage* 94, 40–46
- Köhler S, Bär K-J, Wagner G (2016): Differential involvement of brainstem noradrenergic and mid-brain dopaminergic nuclei in cognitive control. *Hum Brain Mapp* 37, 2305–2318
- König K: *Neurogenes Stottern: Möglichkeiten und Grenzen in der Behandlung*. Grin Verlag, München 2010
- Kraft SJ, Yairi E (2012): Genetic bases of stuttering: the state of the art, 2011. *Folia Phoniatri Logop* 64, 34–47
- Kronfeld-Duenias V, Amir O, Ezrati-Vinacour R, Civier O, Ben-Shachar M (2016a): Dorsal and ventral language pathways in persistent developmental stuttering. *Cortex* 81, 79–92
- Kronfeld-Duenias V, Amir O, Ezrati-Vinacour R, Civier O, Ben-Shachar M (2016b): The frontal aslant tract underlies speech fluency in persistent developmental stuttering. *Brain Struct Funct* 221, 365–381
- Kwong KK, Belliveau JW, Chesler DA, Goldberg IE, Weisskoff RM, Poncelet BP, Kennedy DN, Hoppel BE, Cohen MS, Turner R, Ai E (1992): Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 89, 5675

- Kyono K, Takashima T, Katayama Y, Kawasaki T, Zochi R, Gouda M, Kuwahara Y, Takahashi K, Wada Y, Onoe H, Watanabe Y (2011): Use of [18F]FDOPA-PET for in vivo evaluation of dopaminergic dysfunction in unilaterally 6-OHDA-lesioned rats. *EJNMMI Res* 1, 25
- Lan J, Song M, Pan C, Zhuang G, Wang Y, Ma W, Chu Q, Lai Q, Xu F, Li Y (2009): Association between dopaminergic genes (SLC6A3 and DRD2) and stuttering among Han Chinese. *J Hum Genet* 54, 457
- 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, 120–131
- Lavid N, Franklin DL, Maguire GA (1999): Management of child and adolescent stuttering with olanzapine: three case reports. *Ann Clin Psychiatry* 11, 233–236
- Logothetis NK, Pauls J, Augath M, Trinath T, Oeltermann A (2001): Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature* 412, 150
- Lu C, Ning N, Peng D, Ding G, Li K, Yang Y, Lin C (2009): The role of large-scale neural interactions for developmental stuttering. *Neuroscience* 161, 1008–1026
- Lu C, Chen C, Ning N, Ding G, Guo T, Peng D, Yang Y, Li K, Lin C (Jan 2010a): The neural substrates for atypical planning and execution of word production in stuttering. *Exp Neurol* 221, 146–156
- Lu C, Peng D, Chen C, Ning N, Ding G, Li K, Yang Y, Lin C (Jan 2010b): Altered effective connectivity and anomalous anatomy in the basal ganglia-thalamocortical circuit of stuttering speakers. *Cortex* 46, 49–67
- Lu C, Chen C, Peng D, You W, Zhang X, Ding G, Deng X, Yan Q, Howell P (2012): Neural anomaly and reorganization in speakers who stutter: A short-term intervention study. *Neurology* 79, 625–632
- Ludlow CL, Loucks T (2003): Stuttering: a dynamic motor control disorder. *J Fluency Disord* 28, 273–295
- Lundgren K, Helm-Estabrooks N, Klein R (2010): Stuttering Following Acquired Brain Damage: A Review of the Literature. *J Neurolinguistics* 23, 447–454
- Lütcke H, Gevensleben H, Albrecht B, Frahm J (2008): Brain networks involved in early versus late response anticipation and their relation to conflict processing. *J Cogn Neurosci* 21, 2172–2184
- Maguire GA, Yu BP, Franklin DL, Riley GD (2004): Alleviating stuttering with pharmacological interventions. *Expert Opin Pharmacother* 5, 1565–1571
- Maguire GA, Franklin D, Vatakis NG, Morgenshtern E, Denko T, Yaruss JS, Spotts C, Davis L, Davis A, Fox P, et al. (2010): Exploratory Randomized Clinical Study of Pagoclone in Persistent Developmental Stuttering: The EXamining Pagoclone for peRsistent dEvelopmental Stuttering Study. *J Clin Psychopharmacol* 30, 48
- Mahr G, Leith W (1992): Psychogenic stuttering of adult onset. *J Speech Hear Res* 35, 283–286

- Makris N, Goldstein JM, Kennedy D, Hodge SM, Caviness VS, Faraone SV, Tsuang MT, Seidman LJ (2006): Decreased volume of left and total anterior insular lobule in schizophrenia. *Schizophr Res* 83, 155–171
- Mazziotta J, Toga A, Evans A, Fox P, Lancaster J, Zilles K, Woods R, Paus T, Simpson G, Pike B, et al. (2001): A probabilistic atlas and reference system for the human brain: International Consortium for Brain Mapping (ICBM). *Philos Trans R Soc B Biol Sci* 356, 1293–1322
- McAllister J, Collier J, Shepstone L (2012): The impact of adolescent stuttering on educational and employment outcomes: evidence from a birth cohort study. *J Fluency Disord* 37, 106–121
- Meline T, Harn WE (2008): Comments on Bothe, Davidow, Bramlett, Franic, and Ingham (2006). *Am J Speech Lang Pathol* 17, 93–97–101
- Metzger FL, Auer T, Helms G, Paulus W, Frahm J, Sommer M, Neef NE (2018): Shifted dynamic interactions between subcortical nuclei and inferior frontal gyri during response preparation in persistent developmental stuttering. *Brain Struct Funct* 223, 165–182
- Mink JW (1996): The basal ganglia: focused selection and inhibition of competing motor programs. *Prog Neurobiol* 50, 381–425
- Mohammadi H, Papadatou-Pastou M (2019): Cerebral laterality as assessed by hand preference measures and developmental stuttering. *Laterality* 25, 127–149
- Murty VP, Shermohammed M, Smith DV, Carter RM, Huettel SA, Adcock RA (2014): Resting State Distinguish Human Ventral Tegmental Area from Substantia Nigra. *NeuroImage* 100, 580
- Natke N, Alpermann A: Stottern: Erkenntnisse, Theorien, Behandlungsmethoden. 3. vollständig überarbeitete und ergänzte Auflage; Hans Huber, Bern 2010
- Nebel A, Reese R, Deuschl G, Mehdorn H-M, Volkmann J (2009): Acquired stuttering after pallidal deep brain stimulation for dystonia. *J Neural Transm (Vienna)* 116, 167–169
- Neef NE, Jung K, Rothkegel H, Pollok B, von Gudenberg AW, Paulus W, Sommer M (2011): Right-shift for non-speech motor processing in adults who stutter. *Cortex* 47, 945
- Neef NE, Anwander A, Friederici AD (2015): The Neurobiological Grounding of Persistent Stuttering: from Structure to Function. *Curr Neurol Neurosci Rep* 15, 63
- Neef NE, Bütfering C, Anwander A, Friederici AD, Paulus W, Sommer M (2016): Left posterior-dorsal area 44 couples with parietal areas to promote speech fluency, while right area 44 activity promotes the stopping of motor responses. *NeuroImage* 142, 628–644
- Neumann K, Euler HA, von Gudenberg AW, Giraud A-L, Lanfermann H, Gall V, Preibisch C (2003): The nature and treatment of stuttering as revealed by fMRI: A within- and between-group comparison. *J Fluency Disord* 28, 381–409–410
- Neumann K, Preibisch C, Euler HA, Gudenberg AW von, Lanfermann H, Gall V, Giraud A-L (2005): Cortical plasticity associated with stuttering therapy. *J Fluency Disord* 30, 23–39
- Ogawa S, Tank DW, Menon R, Ellermann JM, Kim SG, Merkle H, Ugurbil K (1992): Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: functional brain mapping with magnetic resonance imaging. *Proc Natl Acad Sci U S A* 89, 5951–5955

- Oldfield RC (1971): The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 9, 97–113
- Orton ST, Travis L (1929): Studies in stuttering: IV. Studies of action currents in stutterers. *Arch Neurol Psychiatry* 21, 61–68
- Parent A, Hazrati L-N (1995): Functional anatomy of the basal ganglia. I. The cortico-basal ganglia-thalamo-cortical loop. *Brain Res Rev* 20, 91–127
- Penfield W, Rasmussen T (1949): Vocalization and arrest of speech. *Arch Neurol Psychiatry* 61, 21–27
- Perez HR, Stoeckle JH (2016): Stuttering: clinical and research update. *Can Fam Physician* 62, 479–484
- Plantinga BR, Roebroek A, Kemper VG, Uludağ K, Melse M, Mai J, Kuijf ML, Herrler A, Jahanshahi A, ter Haar Romeny BM, Temel Y (2016): Ultra-High Field MRI Post Mortem Structural Connectivity of the Human Subthalamic Nucleus, Substantia Nigra, and Globus Pallidus. *Front Neuroanat* 10, 66
- Poldrack RA (2012): The future of fMRI in cognitive neuroscience. *NeuroImage* 62, 1216–1220
- Poldrack RA, Mumford J, Nichols T: *Handbook of Functional MRI Data Analysis*. Cambridge University Press, Cambridge 2011
- Probst, R, Grevers, G, Iro, H: *Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde*. 3. korrigierte und aktualisierte Auflage; Thieme, Stuttgart 2008
- 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, 647–651
- Riley GD (1972): A Stuttering Severity Instrument for Children and Adults. *J Speech Hear Disord* 37, 314–322
- Riley GD: *SSI-4: Stuttering Severity Instrument*. PRO-ED, Austin 2008
- Riley J, Riley G, Maguire G (2004): Subjective Screening of Stuttering severity, locus of control and avoidance: research edition. *J Fluen Disord* 29, 51–62
- Risch V, Staiger A, Ziegler W, Ott K, Schölderle T, Pelykh O, Bötzel K (2015): How Does GPI-DBS Affect Speech in Primary Dystonia? *Brain Stimul* 8, 875–880
- Salmelin R, Schnitzler A, Schmitz F, Freund HJ (2000): Single word reading in developmental stutterers and fluent speakers. *Brain J Neurol* 123, 1184–1202
- Sandrieser P: *Stottern im Kindesalter*. 3. vollständig überarbeitete Auflage; Thieme, Stuttgart 2008
- Slotnick SD, Schwarzbach J, Yantis S (2003): Attentional inhibition of visual processing in human striate and extrastriate cortex. *NeuroImage* 19, 1602–1611
- Smith A, Goffman L, Sasisekaran J, Weber-Fox C (2012): Language and motor abilities of preschool children who stutter: evidence from behavioral and kinematic indices of nonword repetition performance. *J Fluen Disord* 37, 344–358

- Smith SM (2002): Fast robust automated brain extraction. *Hum Brain Mapp* 17, 143–155
- Smith SM, Jenkinson M, Woolrich MW, Beckmann CF, Behrens TEJ, Johansen-Berg H, Bannister PR, De Luca M, Drobnjak I, Flitney DE, et al. (2004): Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *NeuroImage* 23, 208–219
- Sommer M, Koch MA, Paulus W, Weiller C, Büchel C (2002): Disconnection of speech-relevant brain areas in persistent developmental stuttering. *Lancet* 360, 380–383
- Stehling MK, Turner R, Mansfield P (1991): Echo-planar imaging: magnetic resonance imaging in a fraction of a second. *Science* 254, 43–50
- Suresh R, Ambrose N, Roe C, Pluzhnikov A, Wittke-Thompson JK, Ng MC-Y, Wu X, Cook EH, Lundstrom C, Garsten M, et al. (2006): New complexities in the genetics of stuttering: significant sex-specific linkage signals. *Am J Hum Genet* 78, 554–563
- Tepper JM, Lee CR (2007): GABAergic control of substantia nigra dopaminergic neurons. *Prog Brain Res* 160, 189–208
- Toft M, Dietrichs E (2011): Aggravated stuttering following subthalamic deep brain stimulation in Parkinson's disease--two cases. *BMC Neurol* 11, 44
- Tomasi D, Volkow ND (2014): Functional Connectivity of Substantia nigra and Ventral Tegmental Area: Maturation During Adolescence and Effects of ADHD. *Cereb Cortex* 24, 935
- Toyomura A, Fujii T, Kuriki S (2015): Effect of an 8-week practice of externally triggered speech on basal ganglia activity of stuttering and fluent speakers. *NeuroImage* 109, 458–468
- Travis LE (1978): The Cerebral Dominance Theory of Stuttering: 1931–1978. *J Speech Hear Disord* 43, 278–281
- Uecker M, Karaus A, Frahm J (2009): Inverse reconstruction method for segmented multishot diffusion-weighted MRI with multiple coils. *Magn Reson Med* 62, 1342–1348
- Vigneau M, Beaucoisin V, Hervé PY, Duffau H, Crivello F, Houdé O, Mazoyer B, Tzourio-Mazoyer N (2006): Meta-analyzing left hemisphere language areas: Phonology, semantics, and sentence processing. *NeuroImage* 30, 1414–1432
- Vincent JL, Kahn I, Snyder AZ, Raichle ME, Buckner RL (2008): Evidence for a Frontoparietal Control System Revealed by Intrinsic Functional Connectivity. *J Neurophysiol* 100, 3328
- Walker HC, Phillips DE, Boswell DB, Guthrie BL, Guthrie SL, Nicholas AP, Montgomery EB, Watts RL (2009): Relief of acquired stuttering associated with Parkinson's disease by unilateral left subthalamic brain stimulation. *J Speech Lang Hear Res* 52, 1652–1657
- Watkins KE, Smith SM, Davis S, Howell P (2008): Structural and functional abnormalities of the motor system in developmental stuttering. *Brain J Neurol* 131, 50–59
- Wingate ME (1964): A standard definition of stuttering. *J Speech Hear Disord* 29, 484–489
- Woolrich MW (2008): Robust Group Analysis Using Outlier Inference. *NeuroImage* 41, 286–301
- Woolrich MW, Ripley BD, Brady M, Smith SM (2001): Temporal autocorrelation in univariate linear modeling of fMRI data. *NeuroImage* 14, 1370–1386

- Woolrich MW, Behrens TEJ, Beckmann CF, Jenkinson M, Smith SM (2004): Multi-level linear modelling for fMRI group analysis using Bayesian inference. *NeuroImage* 21, 1732–1747
- Woolrich MW, Jbabdi S, Patenaude B, Chappell M, Makni S, Behrens T, Beckmann C, Jenkinson M, Smith SM (2009): Bayesian analysis of neuroimaging data in FSL. *NeuroImage* 45, 173–186
- Worsley KJ: *Functional Magnetic Resonance Imaging: An Introduction to Methods-No.14 Statistical analysis of activation images*. Oxford University Press, Oxford 2001
- Worsley KJ (2005): Spatial smoothing of autocorrelations to control the degrees of freedom in fMRI analysis. *NeuroImage* 26, 635–641
- Wu JC, Maguire G, Riley G, Fallon J, LaCasse L, Chin S, Klein E, Tang C, Cadwell S, Lottenberg S (1995): A positron emission tomography [18F]deoxyglucose study of developmental stuttering. *Neuroreport* 6, 501–505
- Wu JC, Maguire G, Riley G, Lee A, Keator D, Tang C, Fallon J, Najafi A (1997): Increased dopamine activity associated with stuttering. *Neuroreport* 8, 767–770
- Yairi E, Ambrose NG (1999): Early childhood stuttering I: persistency and recovery rates. *J Speech Lang Hear Res* 42, 1097–1112
- Yairi E, Ambrose N (2013): Epidemiology of stuttering: 21st century advances. *J Fluency Disord* 38, 66–87
- Young MA (1994): Evaluating differences between stuttering and nonstuttering speakers: the group difference design. *J Speech Hear Res* 37, 522–534
- Zhang S, Hu S, Chao HH, Li C-SR (2016): Resting-State Functional Connectivity of the Locus Coeruleus in Humans: In Comparison with the Ventral Tegmental Area/Substantia nigra Pars Compacta and the Effects of Age. *Cereb Cortex* 26, 3413–3427

Danksagung

Getreu dem Motto von Tolstoi – „Die Verbindung von Ursache und Folge hat weder Anfang noch Ende“ – habe ich die vorliegende Dissertation angefertigt. Dies wäre mir nicht gelungen, hätte ich nicht die Unterstützung zahlreicher Kollegen, Freunde und meiner Familie gehabt.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Walter Paulus, der mir die Möglichkeit gegeben hat, in seiner Klinik zum Thema Stottern zu forschen und mir mein Thema zur Promotion gestellt hat.

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Martin Sommer sehr für seine Betreuung der Dissertation, für seine Anregungen, seinen Optimismus, seine Unterstützung bei fachlichen Fragen und sein stetiges Vertrauen in mich und meine Arbeit.

Ein besonderer Dank gilt Frau Dr. rer. nat. Nicole Neef. Durch ihre Ideen und Gedanken ist diese Dissertation überhaupt erst möglich geworden. Ich danke Frau Neef für ihr stetiges Engagement, ihren Mut, ihren positiven Optimismus und ihr Vertrauen in meine Arbeit. Ihre investierte Zeit, egal ob am Wochenende oder nach Feierabend, um sich immer wieder mit meiner Arbeit zu beschäftigen, war erheblich. Ohne dieses Engagement wäre die vorliegende Arbeit nicht zustande gekommen. Unermüdlich und mit besonderem Perfektionismus hat sie mich und meine Arbeit vorangebracht und über viele Stunden mit Diskussionen und Austausch das Gelingen dieser Arbeit ermöglicht.

Ich danke Herrn Dr. med. Tibor Auer, der mit seinem Wissen und seinen Fähigkeiten die MRT-Messungen am Fassberg in Göttingen ermöglicht und mit mir zusammen durchgeführt hat. Für seine unkomplizierte Art und die Möglichkeit der Datenerhebung auch am Wochenende möchte ich mich sehr bedanken.

Ich danke Herrn Prof. Dr. Jens Frahm sehr dafür, dass er mir die Datenerhebung am Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie in der Biomedizinischen NMR Forschungs GmbH in Göttingen ermöglicht hat.

Bedanken möchte ich mich herzlich bei allen teilnehmenden Probandinnen und Probanden. Einige von ihnen haben lange Wege auf sich genommen, um mich und mein Projekt zu unterstützen; außerdem bedanken möchte ich mich bei Bettina Helten für die Sprachanalysen der teilnehmenden Probanden.

Ein großer Dank gilt Dr. med. Christoph Bütfering, der mir das Thema des Stotterns überhaupt erst zugänglich gemacht hat. Ich danke Christoph Bütfering für seine Anregungen, seine fachliche und freundschaftliche Unterstützung und seine konstruktiven Gedanken, welche diese Arbeit maßgeblich beeinflusst haben.

Ich danke Alexandra Korzeczek, die mich mit ihrem kritischen Blick und Verständnis für die Thematik des Stotterns, insbesondere in der aufregenden Schlussphase meiner Dissertation, mit ihrer freundlichen und fröhlichen Art so gut unterstützt und manchmal auch aufgemuntert hat.

Dr. med. Thomas Syburra gilt mein herzlicher Dank, der bis zum Ende nicht aufgehört hat, mir Mut zuzusprechen – und der stets an mich geglaubt hat.

Von ganzem Herzen bedanke ich mich bei Ulrike Metzger und Dr. rer. nat. Ulrich Metzger, bei Dr. rer. nat. Annegret Reichwagen und Dr. rer. nat. Albrecht Metzger. Sie haben mich die gesamte Zeit meines Studiums und in meinen ersten Berufsjahren motiviert und unterstützt. Ohne ihre Hilfe, Bestärkung und ihr unermüdliches Vertrauen in meine Entscheidungen und mich wäre ich nicht bis zu diesem Punkt gekommen.