
Aus der Abteilung Klinische Neurophysiologie
(Prof. Dr. med. W. Paulus)
im Zentrum Neurologische Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Untersuchung der funktionellen Konnektivität zwischen
dem links- und rechtshemisphärischen primärmotorischen Kortex
bei Stotternden
mit Hilfe der transkraniellen Magnetstimulation**

INAUGURAL-DISSERTATION

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

vorgelegt von
Kathrin Knappmeyer
aus
Münster

Göttingen 2011

Dekan: Prof. Dr. med. C. Frömmel

I. Berichterstatter: Prof. Dr. med. M. Sommer

II. Berichterstatter/in: Prof. Dr. rer. nat., Dipl.-Psych. C. Kiese-Himmel

Tag der mündlichen Prüfung: 27.09.2011

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

1 Einleitung	I
1. 1 <i>Sprache und Sprechen</i>	1
1. 1.1 Historischer Hintergrund	1
1. 1.2 Anatomie	2
1. 1.3 Lateralisierung der Sprachareale	4
1. 1.4 Verbindung homologer Sprachareale über das Corpus callosum	7
1. 1.5 Unterschied zwischen Sprache und Sprechen	8
1. 2 <i>Pathophysiologie: Chronisch idiopathisches Stottern (CIS)</i>	9
1. 2.1 Phänomenologie und Epidemiologie	9
1. 2.2 Hypothesen zur Entstehung des Stotterns	14
1. 2.4 Therapie	18
1. 2.4.1 Verhaltenstherapie	18
1. 2.4.2 Medikamente	20
1. 3 <i>Transkranielle Magnetstimulation (TMS)</i>	21
1. 3.1 Geschichtlicher Überblick	21
1. 3.2 Technische und physikalische Grundlagen	23
1. 3.3 Physiologische Grundlagen	26
1. 3.4 TMS-Anwendungen	28
1. 3.4.1 Zentralmotorische Leitungszeit	28
1. 3.4.2 Motorische Reizschwelle	30
1. 3.4.3 Postexzitatorische Inhibition	30
1. 3.4.4 Intrakortikale Inhibition und Fazilitierung	31
1. 3.4.5 Kallosale Konnektivität – interhemisphärische Inhibition und ipsilaterale Silent Period	32
1. 3.5 Sicherheitsaspekte	36
1. 4 <i>Manuelles Gestensystem</i>	37
1. 5 <i>Fragestellung und Hypothese</i>	39
2 Material und Methode	40
2. 1 <i>Versuchspersonen</i>	40
2. 1.1 Patientengruppe	41
2. 1.1.1 Sprechmotorische Analysen: Patienten	42
2. 1.2 Kontrollgruppe	43
2. 1.2.1 Sprechmotorische Analysen: Probanden	43
2. 2 <i>Versuchsaufbau</i>	44
2. 2.1 Elektromyographie (EMG)	44
2. 2.1.1. EMG-Registrierung	45

2. 2.2	Transkranielle Magnetstimulation (TMS).....	45
2. 2.2.1	Positionierung der Spulen.....	46
2. 3	<i>Versuchsdurchführung und -auswertung</i>	47
2. 3.1	Interhemisphärische Inhibition (IHI).....	48
2. 3.1.1	Interhemisphärische Inhibition - Datenauswertung	50
2. 3.2	Interhemisphärische Inhibition mit Voranspannung.....	51
2. 3.2.1	Interhemisphärische Inhibition mit Voranspannung - Datenauswertung	51
2. 3.3	Kortikal evozierte Innervationspause (engl: ipsilateral Silent Period, iSP).....	52
2. 3.3.1	iSP - Datenauswertung	53
2. 3.4	Vergleich der Reizintensitäten.....	56
2. 4	<i>Statistische Auswertung</i>	56
3	Ergebnisse	58
3. 1	<i>Verträglichkeit der TMS</i>	58
3. 2	<i>Sprechmotorische Analysen</i>	58
3. 2.1	Patienten.....	59
3. 2.2	Kontrollen.....	60
3. 3	<i>Interhemisphärische Inhibition</i>	60
3. 3.1	Interhemisphärische Inhibition: Gruppenvergleich.....	63
3. 3.2	Interhemisphärische Inhibition: Hemisphärenvergleich.....	64
3. 3.3	Interhemisphärische Inhibition: Intervall	64
3. 4	<i>Interhemisphärische Inhibition mit Voraktivierung</i>	65
3. 5	<i>Ipsilaterale Silent Period</i>	68
3. 6	<i>Vergleich der Reizintensitäten</i>	71
4	Diskussion	74
4. 1	<i>Zusammenfassung der Ergebnisse</i>	74
4. 2	<i>Transkallosale Inhibition bei Stotternden:</i>	75
	<i>Datennahe Diskussion</i>	75
4. 2.1	Transkallosale Inhibition: Vergleich mit Literatur.....	78
4. 3	<i>Transkallosale Inhibition bei Stotternden:</i>	80
	<i>Datenferne Diskussion</i>	80
4. 4	<i>Limitationen der Studie</i>	83
4. 4.1	Suche nach Gründen für fehlende Gruppenunterschiede	83
4. 4.2	Kritik.....	84
4. 5	<i>Wertung der Ergebnisse und Ausblick</i>	86
5	Zusammenfassung	87

6	Abbildungsverzeichnis.....	88
7	Tabellenverzeichnis.....	89
8	Literaturverzeichnis.....	90
9	Anhang: Patienteninformationen.....	110

Abkürzungsverzeichnis

ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung
ADM	Musculus abductor digiti minimi
ALS	Amyotrophe Lateralsklerose
AMT	Aktive Schwelle (engl: active motor threshold)
ANOVA	Analysis Of Variance
BA	Brodmann Areal
CIS	Chronisch idiopathisches Stottern
cSP	Postexzitatorische Inhibition (engl: contralateral silent period)
dB	Decibel (physikalische Einheit)
DTI	Diffusionstensorbildgebung
EMG	Elektromyographie
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
IHI	Interhemisphärische Inhibition
ISI	Interstimulusintervall
iSP	Ipsilaterale Silent Period
kHz	Kilohertz (physikalische Einheit)
KML	Kortikomuskuläre Leitungszeit
LRS	Lese-Rechtschreib-Schwäche
MEP	Magnetisch evoziertes Potenzial (engl: motor evoked potential)
MRT	Magnetresonanztomographie
ms	Millisekunde (physikalische Einheit)
mV	Millivolt (physikalische Einheit)
MW	Mittelwert
PDS	Persistent Developmental Stuttering
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PML	Periphere motorische Leitungszeit
RFO	Rechtes Rolandisches Operculum
RMT	Ruheschwelle (engl: Resting motor threshold)
rTMS	Repetitive Transkranielle Magnetstimulation
SD	Standardabweichung (engl: Standard deviation)
SSI	Stuttering Severity Instrument
STU	Stottertypische Unflüssigkeiten
TMS	Transkranielle Magnetstimulation
TMSp.l.-a.m.	TMS posterior-lateral nach anterior-medial

UK	United Kongdom
ZML	Zentralmotorische Leitungszeit
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 Einleitung

1. 1 Sprache und Sprechen

1. 1.1 Historischer Hintergrund

Nach heutigem Verständnis kann das Sprachvermögen nicht einem bestimmten Kortexareal zugeordnet werden, sondern es besteht ein Zusammenspiel komplexer neuronaler Netzwerke, an denen verschiedene sprachrelevante Hirnareale beteiligt sind (Catani et al. 2005). Hier soll ein Überblick über die wichtigsten Sprachgebiete sowie deren Entdeckung gegeben werden.

Zur verbalen Kommunikation bedarf es der rezeptiven Verarbeitung von Sprache, der zentralen Sprachproduktion und des motorischen Aspekts des Sprechens.

Obwohl die Differenzierung in zwei großflächige Sprachverarbeitungsareale (Broca- bzw. Wernicke-Areal) seit dem Aufkommen funktioneller Bildgebungsverfahren als überholt gilt, bilden sie zentrale Schaltstellen zum Verständnis der Generierung sprachlicher Prozesse.

Dem so genannten motorischen Sprachzentrum (Broca-Areal genannt, Brodmann-Areal (BA) 44/45) wurde erstmals 1861 von dem französischen Chirurgen Paul Broca eine Rolle bei sprachlichen Funktionen zugeschrieben (Broca, 1861; Überblick siehe Dronkers et al., 2007, S. 1433). Grundlage dieser Entdeckung war die Erforschung von Sprachproblemen nach Schädigungen des linken Gyrus frontalis inferior, dem später so genannten Broca-Areal. Bei Ausfall des motorischen Sprachzentrums (Läsion im Versorgungsgebiet der A. praerolandica) leiden Patienten daran, nur über eine spärliche Wortproduktion zu verfügen und Worte nicht mehr aussprechen zu können; ihr Sprachverständnis bleibt jedoch weitgehend erhalten (Broca-/motorische Aphasie) (Klinke und Silbernagel, 1996, Kapitel 29.3).

Das so genannte sensorische Sprachzentrum ist nach dem Neurologen und Psychiater Carl Wernicke benannt und wird auch als sekundäre Hörrinde bezeichnet (BA 22), da es die auditorischen Impulse der primären Hörrinde weiterverarbeitet (Trepel, 2004, Kapitel 9.11.3). Wernicke beobachtete 1874 bei einem Patienten mit einer Läsion des linken temporoparietalen Kortex eine Sprachstörung, die sich von der von Broca beschriebenen unterschied und sich durch eine Störung des Wort- und Sprachverständnisses auszeichnete (Wernicke- / sensorische Aphasie) (Wernicke, 1874) (Läsion im Versorgungsgebiet der A. temporalis posterior).

Auf der Basis der Läsionsstudien von Broca und Wernicke wurden somit zwei Sprachareale und davon ausgehend zwei Aphasietypen unterschieden.

Zahlreiche klinische Beobachtungen und bildgebende Untersuchungen verdeutlichen jedoch, dass das Broca- und das Wernicke-Areal nicht allein für die Sprachverarbeitung verantwortlich sind, sondern dass ein breites neuronales Netzwerk involviert ist.

1. 1.2 Anatomie

Das motorische Sprachzentrum nimmt die Pars opercularis und z.T. Pars triangularis des Gyrus frontalis inferior des präfrontalen Kortex ein (Trepel 2004, S. 217) und liegt somit oberhalb der Fissura Sylvii.

Es empfängt vor allem Assoziationsfasern von der primären und sekundären Hörrinde und neben zahlreichen weiteren Assoziationsfeldern auch vom Gyrus angularis (Bedeutung s.u.) und vom Wernicke-Areal.

Efferenzen ziehen unter anderem vom Broca-Areal zum Gyrus praecentralis. Dieser bildet den Ausgangspunkt kortikonukleärer Bahnen zu Hirnstammkernen, die die Sprechmuskulatur (Kehlkopf, Rachen, Artikulationsmuskulatur) versorgen. Die Efferenzen laufen dabei direkt und indirekt via Kleinhirn, Basalganglien oder Thalamus zu ihrem Zielort (Trepel, 2004, S. 218).

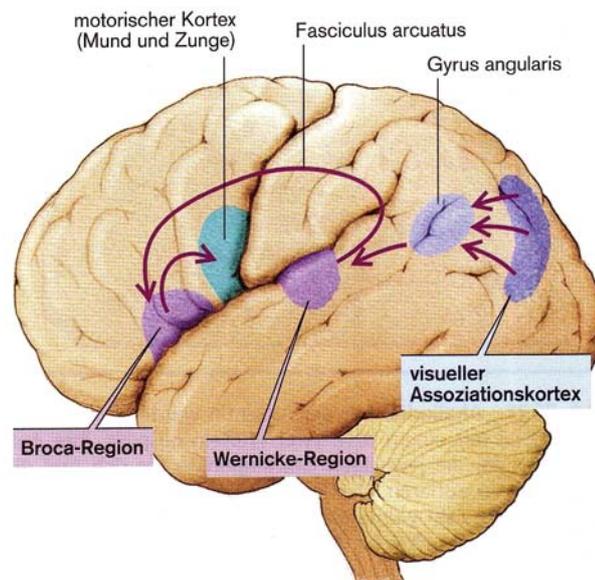


Abbildung 1. 1:

Darstellung der linken Hemisphäre eines menschlichen Gehirns. Lage des Broca- und Wernicke-Areals und ihre Verbindung durch den Fasciculus arcuatus. (Klinke und Silbernagel, 1996, Seite 703)

Das sensorische Sprachzentrum ist vorwiegend im hinteren Drittel des Gyrus temporalis superior nahe dem Gyrus angularis unterhalb der Fissura Sylvii lokalisiert (Schiebler et al., 1999, Kapitel 17.13).

Es ist afferent unter anderem mit der primären Hörrinde, in der die akustischen Impulse interpretiert werden und auch mit dem Gyrus angularis verbunden. Dieser fungiert als Schaltstelle zwischen sekundärer Seh- und sekundärer Hörrinde. Der Gyrus angularis spielt somit eine zentrale Rolle in der Verknüpfung visueller Impulse mit sprachlichen Begriffen und ist ein neuroanatomisches Korrelat des Lesens.

Klingberg et al. (2000) zeigten anhand einer Diffusionstensorbildgebungs-Studie, dass bei Patienten mit Entwicklungsdyslexie in der temporo-parietalen weißen Substanz Veränderungen gegenüber Kontrollen vorliegen.

Die Efferenzen des Gyrus temporalis superior werden vornehmlich an kortikale Assoziationsfelder, in der das Gehörte weiter integrativ verarbeitet wird, und an das Broca-Areal geleitet (Trepel, 2004, S. 230-231).

Wernicke beschrieb als Erster eine Verbindung zwischen dem Broca- und Wernicke-Areal, die später von Burbach als Fasciculus arcuatus bezeichnet und von Dejerine bestätigt wurde

(Dejerine, 1895; siehe bei Schurch und Dollfus, 1998).

Eine aktuelle Studie von Catani et al. (2005) belegt anhand von Diffusionstensorbildgebung (DTI), dass neben der direkten, von Wernicke beschriebenen, auch eine indirekte Verbindung zwischen den beiden Sprachregionen besteht. Diese Leitungsbahn verbindet zunächst das Broca-Areal mit dem inferioren parietalen Kortex, der seinerseits mit dem Wernicke-Areal in Verbindung steht. Der inferiore parietale Kortex wird von der Arbeitsgruppe als separates Sprachareal gesehen. Ihre Beobachtungen nehmen die Autoren zum Anlass, die These zu unterstützen, dass sich sprachliche Prozesse in vielen neuronalen Netzwerken abspielen (Catani et al., 2005).

Hirnregionen, die neben den beschriebenen auf direkter motorischer Ebene mit der Sprachproduktion in Verbindung gebracht werden, sind der supplementär motorische Kortex und das Zerebellum. Untersuchungen an Patienten mit Sprechapraxie (Störung der Handlungsplanung) zeigten zudem, dass die Insel (motorische Planung von Sprache) (Dronkers, 1996, Schlaganfallpatienten), Basalganglien und Thalamus (Crosson, 1985; Radanovic und Scaff, 2003), der mediale subkallosale Faszikulus (Verbindung des Gyrus cingularis und supplementär motorischen Kortex mit dem Nucleus caudatus) und die periventriculäre weiße Substanz (motorische Ausführung und sensorische Rückmeldung des Sprechens) (Naeser et al., 1989, Läsionen) zur Sprachproduktion eine wichtige Rolle spielen.

1. 1.3 Lateralisierung der Sprachareale

Obwohl das Gehirn anatomisch auf den ersten Blick symmetrisch aufgebaut zu sein scheint, weist es eine besonders deutliche Asymmetrie im Bereich des Planum temporale auf. Dieses stellt ein Gebiet innerhalb der Wernicke-Region dar, welches sich in den von Geschwind untersuchten Fällen links zu 65% ausgedehnter zeigte als rechts (Geschwind und Levitsky, 1968).

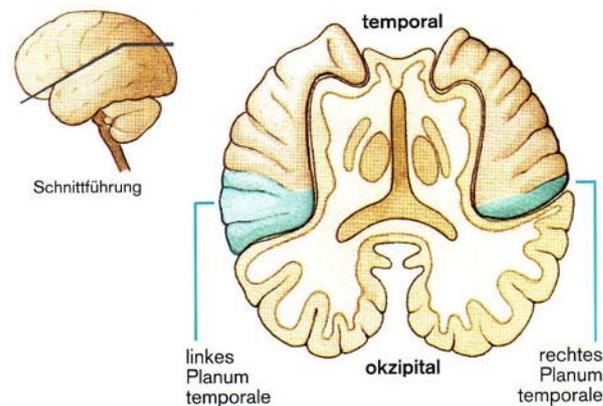


Abbildung 1. 2:

Asymmetrie des Temporallappens als Ausdruck der Sprachdominanz der linken Hemisphäre. Die Schnittebene verläuft durch die Fissura sylvii (Klinke und Silbernagel, 1996, S. 694).

Definitionsgemäß wird diejenige Hemisphäre als dominant bezeichnet, die das schon beschriebene Sprach-Netzwerk enthält, welches um die Fissura sylvii angeordnet ist.

Aktuellere Studien haben die Asymmetrie des Planum temporale mittels Kernspintomographie bestätigt und gezeigt, dass sie stärker bei Rechts- als bei Linkshändern ausgeprägt ist (Steinmetz et al., 1991). Dies wird als mögliche anatomische Grundlage für die Sprachdominanz der linken Hemisphäre diskutiert.

Büchel et al. (2004) konnten mit Hilfe der DTI eine Asymmetrie in der Zusammensetzung des Fasciculus arcuatus beider Hemisphären darstellen. Anhand der DTI, welche die Diffusionsrichtung von Wassermolekülen sichtbar machen kann, wurde die Orientierung von Fasern der weißen Substanz gezeigt. Dies ist möglich, da Wassermoleküle sich schneller entlang der Axone als quer dazu bewegen. Wasser ist normal ein isotropes Medium, da die Diffusion in alle Richtungen gleich stark ausgeprägt ist. In Geweben wie der weißen Substanz hingegen kommt es zu einer gerichteten Diffusion, so dass sich dieses Gewebe anisotrop darstellt. Der Fasciculus arcuatus der linken Hemisphäre wies eine höhere fraktionale Anisotropie auf, die für eine größere Integrität des weißen Gewebes steht.

Ringo JL et al. (1994) beschäftigten sich mit der Frage, wie die langen Transmissionszeiten über das Corpus callosum toleriert werden, die in Lebewesen mit einem großen Gehirn bestehen. Sie postulierten, dass Zeit eingespart werden kann, wenn die Verarbeitung lokal abläuft (z.B. wie die Sprachareale, die sich hauptsächlich in der linken Hemisphäre befinden). Vor diesem Hintergrund stellten sie die Hypothese auf, dass die Größe des

Gehirns ursächlich für die Entstehung der Lateralisierung ist. Unterstützt wurde die Theorie dadurch, dass die Zahl der Axone des Corpus callosum in Relation zur Gesamtzahl der Neurone in großen gegenüber kleinen Gehirnen, geringer ist (Olivares et al., 2001). Zudem scheint das Corpus callosum bei Personen, die eine ausgeprägte Lateralisierung aufweisen, kleiner zu sein (Aboitiz, 1992; Aboitiz und Montiel, 2003; Dorion et al., 2000).

Neben der strukturell-anatomischen Asymmetrie lässt sich auch durch funktionelle bildgebende Verfahren eine Asymmetrie sprachlicher Regionen nachweisen (Josse et al., 2003; Powell et al., 2006). So deuteten Josse et al. (2003) darauf hin, dass Patienten mit einem linkshemisphärisch vergrößerten Planum temporale auch linksseitig funktionelle Asymmetrie aufweisen. Anhand der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) war eine vermehrte Aktivität im linken Gyrus angularis, Heschl Gyrus, Rolandischen Operkulum und dem temporalen Pol zu sehen. Jedoch sprechen einige Studien gegen eine eindeutige funktionelle Hemisphärenasymmetrie (Vernooij et al., 2007).

Einige Modelle zur Entstehung der Hemisphärendominanz postulierten, dass die Sprachfunktionen zunächst bilateral angelegt sind (Selnes, 2000). Diese Hypothese wird durch die folgende Beobachtung bestärkt: Nach einer Schädigung der sprachdominanten Hemisphäre vor dem 5. Lebensjahr wechselt die Hemisphärendominanz und eine Sprachstörung kann spontan ausheilen; dahingegen ist eine Ausheilung nach der Pubertät nur in geringerem Maße möglich (Selnes, 2000). Diese Beobachtung deutet darauf hin, dass es ein Zeitfenster der Neuroplastizität zu geben scheint, das einen Zeitraum in der Entwicklung des Gehirns darstellt, in dem dieses ausgesprochen gut strukturelle Läsionen kompensieren kann.

Auffällig ist, dass es zwischen der Händigkeit und der Sprachdominanz eine Häufigkeitsbeziehung zu geben scheint, wie mit Hilfe funktioneller Bildgebung gezeigt werden konnte. Während Wortgenerierungsaufgaben wiesen 96% der Rechtshänder und 76% der Linkshänder eine linkshemisphärische Aktivierung auf (4% der Rechtshänder bilateral). Von den verbliebenen linkshändigen Probanden zeigten 14% eine bilaterale Sprachrepräsentation und 10% eine dominante Aktivierung der rechten Hemisphäre (Pujol et al., 1999).

1. 1.4 Verbindung homologer Sprachareale über das Corpus callosum

Da die von mir vorgelegte Studie die Hemmung der Hemisphären über das Corpus callosum betrachtete, wird im Folgenden die Funktion des Corpus callosum und seine Verbindung zu Spracharealen in Auszügen veranschaulicht. Es wird angenommen, dass eine Verbindung zwischen den in beiden Hemisphären angelegten Spracharealen besteht, die u.a über das Corpus callosum erfolgt (Selnes, 2000; Karbe et al., 1998). So stützte sich die Überlegung von Selnes darauf, dass die Sprachareale einer Hemisphäre dadurch ihre Dominanz erhalten, dass homologe Sprachzentren der anderen Hemisphäre über das Corpus callosum gehemmt werden (Selnes, 2000; Karbe et al., 1998).

Über das Corpus callosum kommunizieren beide Hemisphären miteinander. Es verbindet einerseits homologe Hirnareale, andererseits geben seine Fasern auch Informationen an andere Hirnzentren weiter. Die Morphologie des Corpus callosum präsentiert sich interindividuell sehr variabel. Zwillingsstudien haben gezeigt, dass die Größe des Corpus callosum auch genetisch determiniert ist (Scamvougeras et al., 2003). Das Corpus callosum entwickelt sich während der 10. bis 25. Schwangerschaftswoche, so dass eine Störung der Embryogenese in dieser Zeit zu einem kompletten Fehlen bzw. einer Retardierung des Corpus callosum oder zur Entwicklung anderer Anomalien führen kann (Volpe, 1981; zitiert aus Roessner et al., 2004, S. 72).

Im Alter von fünf Jahren erreicht es einen gewissen Grad an Myelinisierung. Mit zehn Jahren kommt es zu einem Nachweis von interhemisphärischer Inhibition (Heinen et al., 1998), was ein indirektes Zeichen fortgeschrittener Myelinisierung ist und in den folgenden Kapiteln weiter erläutert wird. Die vollständige Entwicklung des Corpus callosum kann jedoch bis ins frühe Erwachsenenalter andauern (Keshavan et al., 2002; Pujol et al., 1993).

Basierend auf den Erkenntnissen, dass der mittlere sagittale Durchmesser der vorderen Hälfte des Corpus callosum bei professionellen Musikern breiter erscheint als bei Nichtmusikern (Schlaug et al., 1995), untersuchten Ridding et al. (2000) die interhemisphärische Inhibition bei Musikern. Sie vermuteten, dass die Verbreiterung des Corpus callosum bei Musikern mit einer größeren Effektivität der interhemisphärischen Inhibition (IHI) korreliert, da diese eine ausgeprägte bimanuelle Koordination aufweisen. Es zeigte sich jedoch, dass die IHI bei professionellen Musikern gegenüber den Kontrollen herabgesetzt war. Daraus folgerten sie, dass die Verbreiterung des Corpus callosum nicht ausschlaggebend für eine verstärkte IHI und dass diese Inhibition nicht Ursache einer

besonders ausgeprägten bimanuellen Koordination ist.

Neben dem Corpus callosum findet auch eine Entwicklung weißer Substanz in anderen Hirngebieten statt. Schmithorst et al. (2002) zeigten mit Hilfe der DTI, dass die Entwicklung der weißen Substanz mit vermehrter Anisotropie korreliert. Signifikante Veränderungen mit steigendem Alter (bis ins junge Erwachsenenalter) traten symmetrisch in der Capsula interna und im Tractus corticospinalis, sowie im linken Fasciculus arcuatus und im rechten Fasciculus longitudinalis inferior auf. Die Korrelation schien am meisten im Bereich der Fasern ausgeprägt zu sein, die zu primär- und supplementärmotorischen Arealen ziehen. Die Reifung dieser Fasern steht in nahem Zusammenhang mit der Entwicklung präziser Bewegungen, v.a der Finger.

1. 1.5 Unterschied zwischen Sprache und Sprechen

Die Sprachproduktion bezeichnet einen Prozess der Sprachplanung und -verarbeitung, bei dem sprachliche Symbole entschlüsselt werden, die eine Redeabsicht beinhalten.

Die Generierung dieser Kette erfordert den Abruf von Wortschatzelementen aus dem mentalen Lexikon und deren grammatische und phonologische Enkodierung. Eine Störung der zentralen Sprachverarbeitung äußert sich unter anderem in Sprachverständnisstörungen, Wortfindungsstörungen, dysgrammatischen Äußerungen oder phonologischen Störungen.

Der Prozess des Sprechens bezieht sich auf die Steuerung und Ausführung von Sprechbewegungen. Um verständliche Äußerungen zu produzieren, ist es notwendig, artikulatorische Gesten koordiniert anzusteuern und auszuführen. Eine zentrale Sprechstörung ist die Dysarthrie. Dysarthrisches Sprechen ist gekennzeichnet durch eine verwaschene undeutliche Artikulation, raue Stimmgebung, Dysprosodie und gestörte Sprechatmung.

Sprechstörungen kommen bei unterschiedlichen neurologischen Erkrankungen vor; so z.B. bei Morbus Parkinson und andern Basalgangliensyndromen, bei Schädelhirn-Traumata, zerebrovaskulären Erkrankungen, in Verbindung mit spasmodischer Dysphonie oder mit Anfallsleiden. Läsionen des mediofrontalen Kortex und der Basalganglien sind assoziiert mit neurogenen Redeflussstörungen (z.B. das chronisch idiopathische Stottern, s.u.); jedoch ist eine eindeutige Zuordnung der Redeflussstörungen zu einem Läsionsort nicht möglich (Ackermann et al., 1996; Ziegler et al., 1997).

1. 2 Pathophysiologie: Chronisch idiopathisches Stottern (CIS)

1. 2.1 Phänomenologie und Epidemiologie

Die Fähigkeit zu sprechen stellt womöglich die komplexeste motorische Fertigkeit dar, die vom Menschen erlernt und ausgeübt wird.

Es sind mehr als 100 Muskeln und drei Funktionsbereiche (Atmung, Phonation und Artikulation) daran beteiligt, zehn bis fünfzehn Laute pro Sekunde zu produzieren und zu koordinieren, damit eine verständliche Sprache entstehen kann (Natke, 2005).

Aus der Komplexität des Sprechens und des Spracherwerbs lässt sich ableiten, dass zahlreiche Sprach- und Sprechstörungen in der Kindheit entstehen können. Eine der bekanntesten Sprechstörungen ist das Stottern.

Das Stottern wird durch die Welt-Gesundheitsorganisation (ICD-10-GM, Onlinezugriff, 2011) zu den „Verhaltens- und emotionalen Störungen mit Beginn in der Kindheit und Jugend (F90-F98)“ gezählt und wie folgt definiert:

F98.5 Stottern [Stammeln] Hierbei ist das Sprechen durch häufige Wiederholung oder Dehnung von Lauten, Silben oder Wörtern, oder durch häufiges Zögern und Innehalten, das den rhythmischen Sprechfluß unterbricht, gekennzeichnet. Es soll als Störung nur klassifiziert werden, wenn die Sprechflüssigkeit deutlich beeinträchtigt ist (ICD-10-GM, 2011, Onlinezugriff (F90-F98)).

Ich habe mich in dieser Studie mit der Erforschung von Ursachen des sogenannten chronisch idiopathischen Stotterns (CIS) (englisch: Persistent developmental stuttering (PDS)), befasst. Dies soll im Folgenden erläutert werden. Das CIS wird vom sogenannten neurogenen Stottern abgegrenzt, welches in einem getrennten Absatz dargelegt wird.

Chronisch idiopathisches Stottern (CIS)

Das CIS ist dadurch gekennzeichnet, dass der Redefluss unwillkürlich unterbrochen wird. Dem Stotternden ist es zeitweise nicht möglich, die Sprechbewegungen störungsfrei durchzuführen, die es möglich machen, ein Wort auszusprechen. Wenn der Redefluss sehr stark eingeschränkt ist, kann es sogar bis hin zur Unfähigkeit von Kommunikation kommen.

Das Stottern kann in äußere Symptome, die sich wiederum in Primär- und Sekundärsymptomatik gliedern lassen, und innere Symptome eingeteilt werden.

Die **äußeren Symptome** sind für die Umwelt unmittelbar hör- bzw. sichtbar. Jeder Stotternde weist dabei einen gewissen Bestand an Stottersymptomen auf, die in der Zusammenstellung keinem anderen gleichen.

Die Primärsymptome beziehen sich auf das gesprochene Wort, wie die Wiederholung von Lauten („k-k-k-kann“), Silben („ka-ka-ka-kann“) oder Wörtern („kann-kann-kann“) (Repetitionen), die Dehnung („fffffast“), bei der die Lautproduktion fortgesetzt wird (Prolongationen) oder das Zögern und Innehalten („-----kann“) (Blocks), das durch das Erstarren von Atem-, Phonations- und Artikulationsmuskeln zustande kommt. Wiederholungen, Dehnungen und Sprechblockaden gelten als universelle Kernsymptome, die bei allen Stotternden vorhanden sind. Scheinbare Ausnahmen sind so genannte versteckte Stotternde (Covert stutterers), bei denen die Sekundärsymptomatik die Primärsymptomatik weitestgehend verdeckt.

Die sekundären Symptome werden als individuell unterschiedlich gelerntes Verhalten auf die Primärsymptome angesehen. Dazu zählen das Flucht- und das Vermeidungsverhalten.

Das Fluchtverhalten stellt Kopf- bzw. Körperbewegungen dar, die einmal dazu dienen, ein Stotterereignis zu überwinden. Im Verlauf haben diese ihre Funktion jedoch eingebüßt und können nur schwer aufgegeben werden. Sie äußern sich durch Zukneifen der Augen, Vorstrecken der Zunge, plötzliches Zucken mit dem Kopf und Aufstampfen mit dem Fuß u.a.. Das Vermeidungsverhalten bezeichnet die Bemühung, das Auftreten von Stottern zu verhindern. Dabei werden einerseits Blickkontakte vermieden, andererseits schwierige Worte umschrieben, Synonyme verwendet und bedeutungslose Silben, Worte oder Phrasen eingeschoben (Bloodstein, 1995; Büchel und Sommer, 2004). Dies wird als verbales Vermeidungsverhalten bezeichnet. Daneben gibt es nonverbales Vermeidungsverhalten, welches sich durch Ausweichen von Sprechsituationen (z.B. Telefon klingeln lassen, bis ein anderer oder eben niemand abhebt) darstellt.

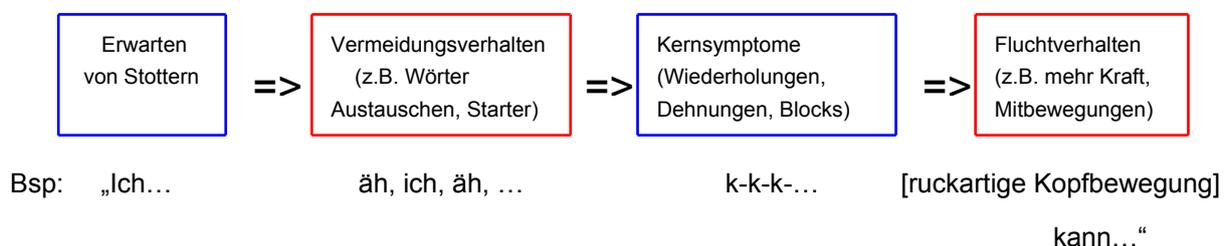


Abbildung 1. 3:

Typischer Ablauf eines Stotterereignisses (Natke, 2005, Seite 22)

Die **inneren Symptome** bezeichnen Gefühle und Einstellungen, die der Stotternde als Folge der äußeren Symptome erlebt. Das am häufigsten beschriebene Gefühl ist die Angst. Sie besteht darin, mangelnde motorische Kontrolle zu besitzen und auch sozial abgelehnt zu werden. Aggressivität und Frustration werden ebenfalls beschrieben.

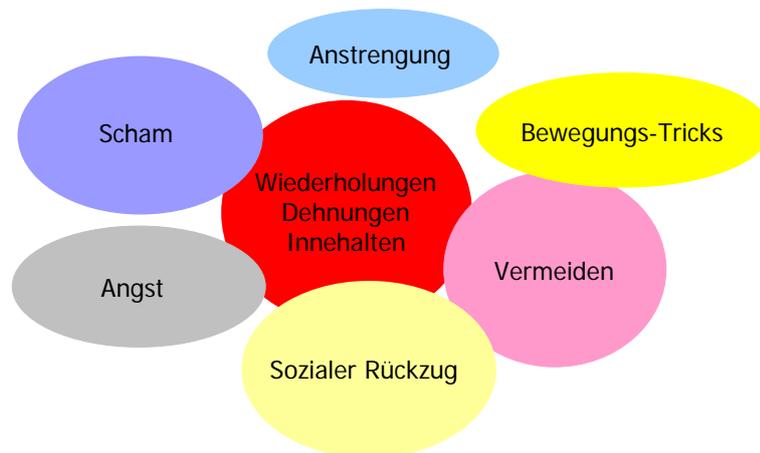


Abbildung 1. 4:

Zusammenspiel der äußeren (Primär- und Sekundärsymptomatik) und inneren Symptome.

(Übersetzt und modifiziert aus *Some aspects of speech and the brain*, Fuchs et al., 2009, Seite 171)

Es bestehen äußere Bedingungen, Veränderungen des Sprechens und persönliche Einstellungen, unter denen sich die Stottersymptome reduzieren. So sollen Stotternde flüssiger Sprechen, wenn sie keinem Zuhörer ausgesetzt sind.

Eine ältere Studie von Nadoleczny (1926) zeigte jedoch, dass 40% der Teilnehmer auch dann stotterten, wenn sie allein waren (Nadoleczny, 1926, S. 106; aus Natke, 2005, S. 30). Weitere Bedingungen, die eine Reduzierung des Stotterns zu Folge haben, sind u.a. das Simultansprechen (Vorlesen zusammen mit einer anderen Person), Sprechen in einem Dialekt, Singen, starke Verlangsamung des Sprechens und wenn die kommunikative Verantwortlichkeit abnimmt (Imitieren einer anderen Person, Sprechen mit Kleinkindern und Haustieren oder ohne Zuhörer) (Bloodstein, 1949; 1995 ; zitiert aus Natke, 2005, S. 29).

Veränderungen des afferenten Inputs können ebenso zu flüssigerem Sprechen führen und werden in der heutigen Therapie angewendet. Dazu zählen z.B. ein weicher Stimmeinsatz und Prolongation von Lauten oder Vokalen (siehe dazu Therapie, Fluency shaping).

Andererseits verstärkt sich die Stottersymptomatik unter Zeitdruck oder mit dem Bemühen, flüssig zu sprechen (Natke, 2005).

Einige Studien belegen, dass das CIS familiär gehäuft auftritt (Ambrose et al., 1993; Yairi und Ambrose, 1999). Ebenso wurde durch Zwillingsstudien nachgewiesen, dass bei eineiigen häufiger beide Zwillinge betroffen sind als bei zweieiigen Zwillingen (Howie, 1981). Es scheint auch genetisch determiniert zu sein, ob das Stottern nach der Kindheit persistiert oder das Kind remittiert (Ambrose et al., 1997); die Schwere des Stotterns wird jedoch nicht vererbt (Kidd et al., 1980).

Felsenfeld et al. (2000) erkannten ebenfalls anhand einer Zwillingsstudie, dass neben den genetischen Faktoren auch Umweltfaktoren einen geringen, aber wichtigen Anteil bei der Entstehung des Stotterns spielen.

Das Stottern entwickelt sich bei etwa 5% der Kinder zwischen dem 2. und 6. Lebensjahr. Dieses Alter stellt eine kritische Phase des Spracherwerbs dar und ist daher anfällig für Störungen, die sich auf das Erlernen von Sprache beziehen. Dennoch entwickelt sich das Stottern ohne offensichtlichen Anlass (idiopathisch).

Der größte Anteil der Kinder, die in ihrer Kindheit an Stottern leiden, erfährt bis zur Pubertät eine spontane Genesung. Mädchen remittieren weitaus häufiger als Jungen, sodass sich das nahezu ausgeglichene Geschlechterverhältnis im Kindesalter nach der Pubertät zugunsten der Frauen stark verschiebt (Männer:Frauen 3-4:1) (Bloodstein, 1995). Eine Remission im Erwachsenenalter wird nur sehr selten beobachtet, sodass die Zahl der Betroffenen nach der Pubertät nahezu konstant bei ca. 1% der Bevölkerung einpendelt (siehe Abbildung 1. 5). Nach der Pubertät wird das Stottern als chronisch idiopathisches Stottern bezeichnet.

Es ist nicht abschließend geklärt, warum sich eine spontane Verminderung der Symptomatik bei Mädchen häufiger einstellt als bei Jungen. Als mögliche Ursache wird diskutiert, dass Jungen eine langsamere Sprachentwicklung aufweisen und zu Artikulationsfehlern, Leseschwäche und anderen Störungen bezüglich Sprache neigen (Böhme, 1997; zitiert aus Natke 2005, S. 11). Mädchen verarbeiten dahingegen sprachbezogene Tätigkeiten einfacher. Demnach könnte das Stottern in einem Zusammenhang mit diesen geschlechtsspezifischen Veranlagungen gesehen werden.

Paden et al. (1999) unterstützen die Aussage, dass die Remission des Stotterns auf phonologischer Ebene zu sehen ist. Eine weitere Hypothese stützt sich auf die verminderte Sprachlateralisierung bei Frauen (McGlone, 1980). Durch die Möglichkeit der Kompensation einer linkshemisphärischen Dysfunktion durch Einbeziehung der rechtshemisphärischen Sprachareale (siehe unter 1. 2.2 (c)) zeigen sie möglicherweise eine bessere Spontanheilung des Stotterns (Büchel und Sommer, 2004).

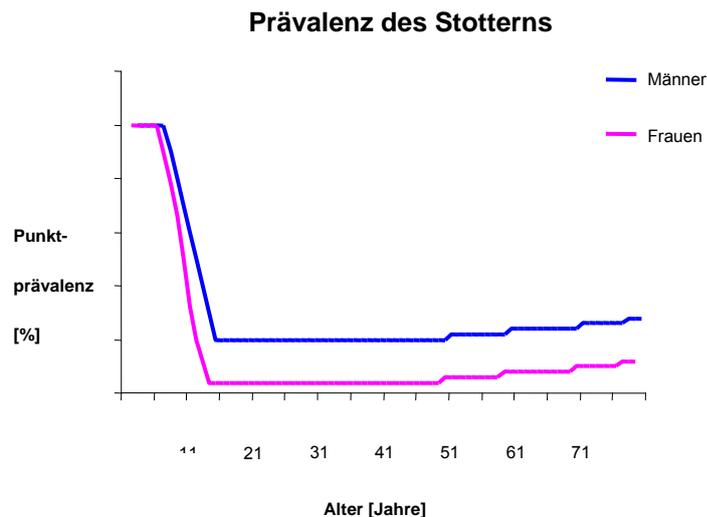


Abbildung 1. 5:

Schematische Darstellung der Prävalenz und der Geschlechterverteilung des Stotterns in Abhängigkeit des Alters. Es stellt sich die ausgeprägte Spontanheilung beider Geschlechter bis zur Pubertät dar, wobei diese bei Mädchen stärker ausgeprägt ist, als bei Jungen.

Im höheren Lebensalter nimmt die Häufigkeit wieder leicht zu, wenn das so genannte neurogene Stottern (siehe unten) hinzutritt.

Die Abbildung basiert nicht auf epidemiologischen Daten, sondern ist eine Schemazeichnung, die ausschließlich das Prinzip der Geschlechter- und Altersverteilung des Stotterns verdeutlichen soll.

Neurogenes Stottern (Acquired stuttering)

Auch wenn das neurogene Stottern in unserer Studie nicht untersucht wurde und keine Erläuterungen des Pathomechanismus und der Therapie aufgezeigt werden sollen, gebe ich hier einen kurzen Überblick über diese erworbene Form des Stotterns.

Entgegen dem frühkindlichen Stottern, welches ohne offensichtlichen Anlass entsteht, wird das neurogene Stottern durch eine plötzlich eintretende, eindeutige neurologische Schädigung hervorgerufen. Diese wird zum Beispiel verursacht durch perinatale oder peripartale Hirnschädigungen (z. B. infantile Zerebralparese) und im Erwachsenenalter durch Schlaganfälle, Tumore oder Medikamentenmissbrauch. Zudem tritt das neurogene Stottern gehäuft zusammen mit Erkrankungen wie Epilepsie und der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) auf.

Die Symptomatik ist der des CIS sehr ähnlich, jedoch kommen Sekundärsymptomaten und Sprachangst seltener vor (Ringo CC und Dietrich, 1995). Ein weiterer Unterschied liegt in der Geschlechterverteilung, die ausgeglichener ist, als die des CIS (Siehe dazu Abbildung 1. 5).

Um die Ursache des Stotterns evaluieren zu können, wurden einige Studien an Personen mit erlittenen Hirnläsionen durchgeführt, bei denen sekundär Stottern aufgetreten war. Das resultierende Muster von Hirnläsionen, das Stottern verursachen kann, weist keine spezifische verursachende Hirnregion auf; Läsionen wurden in der linken oder rechten Hemisphäre bzw. in beiden Hemisphären gleichzeitig gefunden (Heuer et al., 1996).

1. 2.2 Hypothesen zur Entstehung des Stotterns

Allgemeine Suche nach Ursachen des Stotterns

Stottern ist ein globales und in allen soziokulturellen Schichten vorkommendes Phänomen, das schon in frühen Zeiten beschrieben wurde (Moses hatte eine „schwerfällige Zunge“ (2. Moses 4, 10), Charles Darwin und Winston Churchill u.a. stotterten) (Überblick Natke, 2005, Kapitel 1). Lange Zeit sahen viele Fachleute die Ursache des Stotterns auf psychischer Ebene und stellten es als „psychogenes Stottern“ dem oben erläuterten „neurogenen Stottern“ gegenüber (Multikausale, Breakdown-, Lerntheorie und die Theorie der neurotischen Reaktion). Allerdings konnten bisher keine einheitlichen Persönlichkeitsprofile bei Stotternden gefunden werden (Sheehan 1970, aus Natke, 2005, S. 54). Aufgrund fehlender Erkenntnisse des Ursachenmechanismus besteht die Therapie bisher fast ausschließlich aus psychosozialen und psycholinguistischen Ansätzen.

Die Suche nach neurophysiologischen Ursachen brachte in den letzten Jahrzehnten immer weitere Einblicke in die Pathologie des Stotterns.

Schon in den 1920er Jahren wurde eine konstitutionelle Theorie des Stotterns, die so genannte Lateralisierungshypothese u.a. von Travis (1978) diskutiert. Diese besagt, dass Stotternde keine klaren kortikalen Dominanzverhältnisse für Sprache aufweisen, wie es für Nicht-Stotternde beschrieben wird. Besonders bei der Durchführung schwieriger Artikulationsbewegungen führe dies zu einer Störung des Sprechablaufs, da die neuromotorischen Steuerimpulse beider Hemisphären konkurrieren.

Gruppenunterschiede zwischen stotternden und nicht stotternden Personen sollten in der Vergangenheit Hinweise auf die Entstehung des Stotterns geben. So fand man heraus, dass stotternde Kinder vielfach eine verzögerte Sprachentwicklung (Nadoleczny, 1926; zitiert aus Natke, 2005, S. 56) und Artikulationsstörungen aufweisen (Williams und Silverman, 1968, zitiert aus Natke, 2005, S. 56). Außerdem scheinen Stotternde eine weniger ausgeprägte Rechtsohrüberlegenheit zu besitzen (Sussman and MacNeilage, 1975). Sie präsentieren sich mit einer langsameren Reaktion für manuelle Tätigkeiten und den Stimmeinsatz (Starkweather et al., 1984) und koordinieren laryngeale antagonistische Muskeln weniger

gut (Freeman und Ushijima, 1978). Stotternde zeigen bei der Durchführung schneller bimanueller Aufgaben eine langsamere Reaktionszeit, die jedoch nicht durch die Komplexität der Aufgabe verstärkt wird (Webster und Ryan, 1991). In der Gesamtheit dieser Unterschiede schloss De Nil (1999) auf eine konstitutionelle Prädisposition für die Entstehung des Stotterns (zitiert aus Natke, 2005, S. 64).

Neurophysiologische Aspekte:

Um in der Vielfalt der physiologischen Untersuchung einen Überblick zu erhalten, können sie in Themengruppen unterteilt werden, zu denen im Folgenden die wichtigsten Studien erläutert werden:

- (a) Strukturell bildgebende Verfahren
- (b) Funktionell bildgebende Verfahren
- (c) Zeitlicher Ablauf der Sprechprozesse.

(a) Strukturell bildgebende Verfahren

Mit Hilfe struktureller bildgebender Verfahren konnte in den letzten Jahren die von Travis (1978) formulierte und oben beschriebene Lateralisierungshypothese untermauert werden.

So entdeckten Foundas et al. (2001) durch den Einsatz der Magnetresonanztomographie (MRT) eine stärkere Gyrfizierung der Broca-Region und eine verminderte Asymmetrie des Planum temporale bei Stotternden.

Salmelin et al. (2000) beobachteten, dass Stotternde ein zeitliches Synchronisationsdefizit bei der Sprachbildung aufweisen (siehe dazu 1. 2.2(b)). Diese Beobachtung veranlasste Sommer et al. (2002a), eine Untersuchung der diese Hirngebiete verbindenden weißen Substanz durchzuführen, um eine mögliche Änderung in der Faserdichte als Ursache für die Störung darstellen zu können. Mit Hilfe der DTI wurde die Orientierung von Fasern der weißen Substanz gezeigt. Die Untersuchung ergab, dass der Bereich des linken Rolandischen Operculums (BA 43) eine reduzierte Anisotropie bei Stotternden gegenüber den Kontrollen aufwies. Es deutet darauf hin, dass die Diffusion von Wassermolekülen in diesem Areal bei Stotternden weniger gerichtet verläuft. Eine höhere Anisotropie bei stotternden gegenüber nicht stotternden Teilnehmern war in keinem Hirnbereich nachzuweisen (Sommer et al., 2002a). Interessant erweist sich die Beobachtung, dass Personen, die das Stottern in der Kindheit überwunden haben, eine mittelmäßige Anisotropie im selben Areal zeigten (Chang et al., 2008). Die Fasern, die im linken Rolandischen Operculum liegen, verbinden das sensomotorische Repräsentationsgebiet von Oropharynx mit dem frontalen Operculum (Artikulation) und dem ventralen prämotorischen Kortex (Motorik). Aufgrund dieser Gegebenheit interpretierten die Autoren die weniger gerichtete

Informationsweitergabe als mögliche Ursache für eine beeinträchtigte Konnektivität dieser Hirnareale, die damit ursächlich für die fehlende Synchronisation bei der Sprachbildung (siehe Salmelin et al., 2000) sein kann. Darüber hinaus wurde von Büchel und Sommer (2004) die Theorie aufgestellt, dass die Anwendung von so genannten Sprechhilfen (Chorsprechen, rhythmisches, stark verlangsamtes Sprechen etc.) als externe Signale fungieren, die die Areale der Sprachproduktion über den Umweg des auditorischen Kortex aktivieren. Auf diese Weise würden die frontozentralen Faserverbindungen, die in ihrer Funktion eingeschränkt sind, umgangen und somit die Sprachareale resynchronisiert.

Eine MRT-Studie von Jäncke et al. (2004) zeigte, dass erwachsene Stotternde eine vermehrte Dichte der weißen Substanz der rechten Hemisphäre gegenüber gesunden Kontrollen aufweisen. Genauer betrachtet, waren der Gyrus temporalis superior (inklusive Planum temporale), der Gyrus frontalis inferior, der Gyrus praecentralis nahe der Repräsentationsorte der Gesichts- und Mundregion und der Gyrus frontalis anterior betroffen. Zudem zeigten die Stotternden keine linksgerichtete Asymmetrie der weißen Substanz im Bereich des auditorischen Kortex, welche jedoch bei den Kontrollen deutlich zu erkennen war. Eine Aussage darüber, ob die Veränderungen der weißen Substanz die Ursache oder Folge des Stotterns darstellen, konnten die Autoren nicht machen.

Eine Arbeit von Kell et al. (2009) konnte weiterführende Ergebnisse liefern. Sie entdeckten, dass das linkshemispherische BA 47/12 im orbitofrontalen Kortex bei Stotternden eine Anomalie der weißen Substanz aufweist. Demgegenüber zeigen jedoch gesunde CIS-Probanden eine normale weiße Substanz in derselben Region.

(b) Funktionell bildgebende Verfahren

Fox et al. (1996, 2000) führten eine PET-Studie durch, bei der Stotternde allein und im Chor etwas vorlesen sollten. Da auditive Stimulationen wie das „im Chor sprechen“ die Stotterschwere verringert, erhofften sie sich Aufschlüsse über Regelkreise der flüssigen und nicht flüssigen Sprache zu erhalten. Stotternde wiesen eine diffuse Überaktivität zerebraler und zerebellärer motorischer Systeme und auch eine erhöhte Aktivität der linken Zerebellumhemisphäre auf. Zudem zeigten sie nicht die linkshemisphärische Dominanz bezüglich zerebraler motorischer und prämotorischer Areale, wie es in der Kontrollgruppe zu sehen war. Zu diesen Arealen gehören dorsolaterale Regionen (BA 8 und 9), mediale orbitale Regionen (BA 11) und mediale präfrontale Kortexareale (BA10). Demgegenüber stellten die Untersucher eine Verminderung der Aktivität linkshemisphärischer auditorischer Verarbeitungszentren dar, die eine selbst überprüfende Funktion während des Sprechens besitzen. Sie beobachteten auch eine Deaktivierung des linken temporalen (BA 22; dorsaler Teil der BA 22 beinhaltet das Wernicke-Areal) und des linken frontalen Kortex (BA 47), der

für die „Entstehung flüssigen Sprechens“ mitverantwortlich ist (Fox et al., 1996). Während des gemeinsamen Sprechens verringerten sich die Abweichungen der Stotternden gegenüber den Kontrollen, die beim „Allein-Sprechen“ im PET nachgewiesen worden waren. Die Überaktivierung des rechten primärmotorischen und supplementärmotorischen Kortex gegenüber den linkshemisphärischen Arealen blieb jedoch erhalten, eine Normalisierung der Hemisphärendominanz stellte sich nicht ein.

Braun et al. (1997) bestätigten die verminderte linkshemisphärische Lateralisierung der Sprachfunktion. Sie fügten jedoch hinzu, dass eine Überaktivität der linken Hemisphäre mit der Produktion von Stottersymptomen korrelierte, wogegen die rechte Hemisphäre eher überaktiv erschien, während dieselbe Person flüssig sprach.

In diesem Zusammenhang sahen Preibisch et al. (2003) die Überaktivierung des rechten Rolandischen Operculums (RFO) bei Stotternden während einer Leseaufgabe. Die Aktivierung des rechten RFO verstärkte sich, wenn die Patienten flüssiger sprachen. Diese Beobachtung wurde als Zeichen einer erfolgreichen Kompensation gedeutet. Ebenso präsentierte sich dieses Gebiet nicht aktiv während der Sichtung sinnloser, buchstabenähnlicher Zeichen. Aus diesen Ergebnisse schlossen Preibisch et al. (2003), dass die Aktivierung des rechten RFO einen Kompensationsmechanismus bei Stotternden darstellt. Das RFO korrespondiert mit dem rechtshemisphärischen Homologon der Broca-Region und wäre somit gut geeignet, eine ungenügende Informationsübermittlung zwischen dem Broca-Areal und linksseitigen motorischen Sprachregionen zu kompensieren.

Die Aktivierung des rechten RFO nimmt nach Fluency-Shaping-Therapie ab. Diese Beobachtung wurde als Hinweis darauf gedeutet, dass der Kompensationsmechanismus nicht weiter benötigt wird, da linkshemisphärische unteraktivierte Areale die Aufgabe übernommen haben (Neumann et al., 2003; siehe unter Therapie).

Diese interhemisphärischen Kompensationsmechanismen wurden ebenso bei Aphasiepatienten nach Schlaganfall beobachtet. Ein frühes Sprachtraining führte dazu, dass selbst bei älteren Patienten eine Aktivierung der rechtshemisphärischen Hirnareale hervorgerufen wurde. Diese Aktivierung führte zu einer Verbesserung der Sprachleistung nach linksseitigem Schlaganfall (Musso et al., 1999, Weiller, 1998).

(c) Zeitlicher Ablauf der Sprachprozesse

Salmelin et al. (2000) führten eine Studie zur Untersuchung des Spracheinsatzes mit Hilfe eines Magnetenzephalogramms (MEG) durch. Dazu sollte ein kurzzeitig eingeblendetes Wort vorgelesen werden. Die flüssig sprechenden Probanden aktivierten dabei zunächst das Broca-Areal (linker inferiorer frontaler Kortex, der für die Planung der Artikulation

verantwortlich ist) und daraufhin die linkshemisphärische Motorregion (linkslateraler zentraler Sulkus und dorsaler prämotorischer Kortex, Aktivierung der zum Sprechen notwendigen Muskeln). Die Reihenfolge der Aktivierung der beiden Kortexareale verlief bei den Stotternden genau umgekehrt: zu Beginn erfolgte die Aktivierung des für die Motorik zuständigen Areals, woraufhin die Planung der Artikulation erfolgte. Die unterschiedliche Aktivierung der in der Sprechplanung involvierten Hirnareale kann nach Meinung der Autoren mitverantwortlich für die Entstehung des Stotterns sein.

Zusammenfassung neurophysiologischer Besonderheiten bei Stotternden:

Zusammenfassend lassen sich die Unterschiede dahingehend beschreiben, dass stotternde gegenüber flüssig sprechenden Personen eine verminderte Hemisphärenspezifizierung, eine Deaktivierung der Sprach- und Hörgebiete der linken Hemisphäre und eine Überaktivierung der motorischen Areale der rechten Kortex- und der linken Zerebellumhemisphäre aufweisen. Es ist jedoch weiterhin ungeklärt, ob die Überaktivität der rechten motorischen und prämotorischen Areale die Ursache des Stotterns darstellen (Fox et al., 2000) oder ob sie als Kompensationsmechanismus für strukturelle Veränderungen der linken Hemisphäre fungieren (Braun et al., 1997; Sommer et al., 2002a; Preibisch et al., 2003).

1. 2.4 Therapie

1. 2.4.1 Verhaltenstherapie

Da die Ursachen und der Pathomechanismus des CIS bisher nicht vollständig bekannt sind, gibt es keine kausale Therapie, die bei allen Stotternden eine anhaltende Besserung der Symptomatik hervorrufen kann. Die gängigsten verhaltenstherapeutischen Methoden sind die „Stottermodifikation“ und das „Fluency Shaping“. Die Ziele der Stottermodifikation bestehen darin, leichter und weniger zu stottern, negative Gefühle und Vermeidungsverhalten zu vermindern sowie die Einstellung zur Kommunikation zu verbessern (Natke, 2005).

Das Ziel der „Fluency Shaping“-Therapie besteht darin, die Stottersymptome kontrolliert zu mindern. Der Patient erwirbt zunächst ein neues Sprechmuster, das z. B. aus Prolongation von Lauten, einem weichen Stimmeinsatz oder deutlichen Atempausen besteht. Nach

Entwicklung dieser veränderten Sprechweise, die frei von Stottereignissen ist, wird sie einem natürlich klingenden Sprechen schrittweise angepasst. Ängste, Flucht- und Vermeidungsverhalten sollen durch die erreichte Sprechflüssigkeit von selbst vergehen.

Dies wird unter anderem in der „Kasseler Stottertherapie“, aus deren Gruppe freundlicherweise einige Patienten an der hier vorliegenden Studie teilgenommen haben, realisiert.

Um mehr Aufschluss über die Wirkungsweise dieser Therapien zu erlangen, wurden einige Studien therapiebegleitend durchgeführt:

Eine Studie von Neumann et al. (2003) untersuchte neuronale Strukturen vor, direkt nach und zwei Jahre nach Fluency-Shaping-Therapie mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT). Sie erfasste eine Überaktivität des rechten Rolandischen Operkulum ausschließlich vor Therapie. Direkt nach und in zweijährigem Abstand war diese nicht mehr nachzuweisen. Jedoch zeichnete sich eine ausgedehnte, zunächst linkshemisphärische und später bilaterale Überaktivierung frontaler, temporaler und parietaler Areale sowie limbischer Regionen, der Insel und des Putamens ab. Deaktivierungen im linken präzentralen Gyrus während einer Leseaufgabe sowie im linken inferioren frontalen Kortex und linken Gyrus cingulus während unausgesprochener sprachlicher Entscheidungsaufgaben wurden durch die Therapie nicht beeinflusst. Die Deaktivierungen zeigten sich sowohl vor als auch nach der Therapie.

Anhand dieser Beobachtungen schlussfolgerten Neumann et al. (2003), dass die Deaktivierungen als Dysfunktion zu sehen sind und die vornehmlich linkshemisphärische Überaktivierung als Kompensationsmechanismus fungiert, der durch die Therapie entstanden ist. Die Tatsache, dass weniger stark stotternde Personen eine ausgeprägtere Überaktivität aufwiesen als sehr stark Stotternde, bestärkt diese Aussage insofern, als sich bei ihnen eine erfolgreiche Kompensation vollzogen hat. Es wird angenommen, dass ein neu entstandenes neuronales Netzwerk die Kompensation hervorruft.

Fluency-Shaping-Therapie hat zudem einen Einfluss auf die Überfunktion der Basalganglien, die mit der Schwere des Stotterns korreliert und durch die Therapie abnimmt (Giraud et al., 2008).

Laut der Bundesvereinigung der Stotterer-Selbsthilfe e.V. und dem deutschem Bundesverband für Logopädie e.V. ist Stottern eine gut behandelbare Störung, so dass viele Kinder flüssiges Sprechen erreichen können. Dennoch ist es nicht möglich, eine für alle Kinder gleich zutreffende Aussage über Heilungschancen zu machen. Zudem kann im Voraus nicht gesagt werden mit welchem Aufwand bzw. in welchem Zeitraum dauerhafte Veränderungen erreicht werden können.

1. 2.4.2 Medikamente

Neuroleptika (v.a. Haloperidol, Olanzapin, Risperidon und Tiaprid) stehen bislang als nahezu einzige Medikamentengruppe im Vordergrund der Therapie des CIS. Sie werden jedoch heute, gegenüber früher, kaum verabreicht, da häufig starke Nebenwirkungen auftreten.

Nach Einnahme des D2-Dopaminrezeptorblockers Haloperidol konnten Stottersymptome vermindert werden. Daher schlossen einige Forscher, dass das Stottern als Folge eines hyperaktiven dopaminergen Systems zu sehen ist (Swift et al., 1975, zitiert aus Rothenberger et al., 1994, S. 7). Da sich das Stottern jedoch durch eine Stimulierung des dopaminergen Systems nicht verstärkte (Burns et al., 1978, zitiert aus Rothenberger et al., 1994, S. 7) ist diese Einschätzung zweifelhaft.

Kinder mit Tic-Störung, die wie Stotternde einen erhöhten Dopaminhaushalt besitzen, weisen Koordinations- und Interferenzprobleme sowie häufig auch eine nicht flüssige Sprache auf. Diese Kinder wurden hinsichtlich der motorischen Probleme und des Sprachflusses erfolgreich mit D2-Rezeptorenblockern therapiert. Daraus ergab sich die Überlegung Tiaprid als Medikament gegen das Stottern einzusetzen (Rothenberger et al., 1994).

Eine Studie von Rothenberger et al. (1994) untersuchte die Wirksamkeit von Tiaprid (Tiapridex®) bei schwer stotternden älteren Kindern und Jugendlichen. Die zwanzigwöchige Untersuchung wurde in vier Phasen unterteilt: Beobachtung ohne Medikation, Niedrigdosierung von Tiaprid, Hochdosierung von Tiaprid und Nachexploration ohne Medikation. Unter verschiedenen Sprechsituationen (Lesen, Gespräch und Beschreiben) kam es zu einer deutlichen Stottersymptomreduktion, vor allem von „Wiederholungen“ und „Blockierungen“. Der Effekt zeigte sich am stärksten beim Lesen und im Gespräch. Einige Patienten verspürten sogar eine Verbesserung motorischer Leistungen anderer Bereiche (z.B. Schlagzeugspielen), welches auf eine erhöhte motorische Selbstkontrollfähigkeit hindeutete (Rothenberger et al., 1994).

Rothenberger et al. konnten keinen überdauernden Effekt nach Absetzen des Medikamentes verzeichnen. Da die Nebenwirkungen jedoch im Allgemeinen gering ausfielen (zu Beginn der Einnahmezeit wurde leichte Müdigkeit verspürt), entschieden sich einige Teilnehmer im Anschluss an die Studie das Medikament fortführend einzunehmen.

Schlussfolgernd erläuterten Rothenberger et al., dass es unter der Therapie mit Tiaprid nicht zu einer Heilung des Stotterns kommen kann sondern es lediglich zu einer Reduktion der Stottersymptome führt. Sie sahen die Therapie mit Tiaprid nur als Ergänzung zu einer psychosozialen- und psycholinguistischen Stottertherapie bei schwer stotternden Kindern und Jugendlichen. Da der Erfolg der medikamentösen Therapie eingeschränkt ist, wird sie inzwischen nur noch selten eingesetzt.

1. 3 Transkranielle Magnetstimulation (TMS)

1. 3.1 Geschichtlicher Überblick

Im Mittelpunkt der wissenschaftlichen Erforschung des zentralen und peripheren Nervensystems stand lange vor der Entwicklung der Technik der transkraniellen Magnetstimulation die elektrische Stimulation des Nervensystems.

Fritsch und Hitzig waren 1870 die ersten, die durch ausgedehnte Versuche an der freigelegten Hirnrinde von Hunden Muskelkontraktionen der gegenüberliegenden Körperhälfte auslösten und damit die physiologischen Grundlagen für die späteren Reizversuche am motorischen Kortex schufen (Siebner und Ziemann, 2007, Kapitel 1.1.1).

Die ersten Versuche der elektrischen Stimulation am Menschen führte der amerikanische Neurochirurg Bartholow 1874 durch. Er setzte Reize mit feinen Nadelelektroden am Gehirn einer Patientin, die traumatisch bedingt eine große infizierte Knochenlücke im Schädel aufwies. Er konnte das Prinzip der schon beschriebenen gekreuzten Repräsentation beim Menschen bestätigen (Siebner und Ziemann, 2007, Kapitel 1.1.2).

Mit Beginn des 20. Jahrhunderts fand die direkte elektrische Hirnstimulation breite Anwendung in der Neurochirurgie zur Untersuchung der lokalisierten Repräsentation kortikaler Funktionen. Die Ergebnisse von Grünbaum und Sherrington (1903) sowie von Penfield und Boldrey (1937) bildeten den Ausgangspunkt der Kartierung des sensiblen und motorischen Kortex, dessen Gliederung durch den Homunculus veranschaulicht wird (Siebner und Ziemann, 2007, Kapitel 1.1.2) (siehe Abbildung 1. 6).

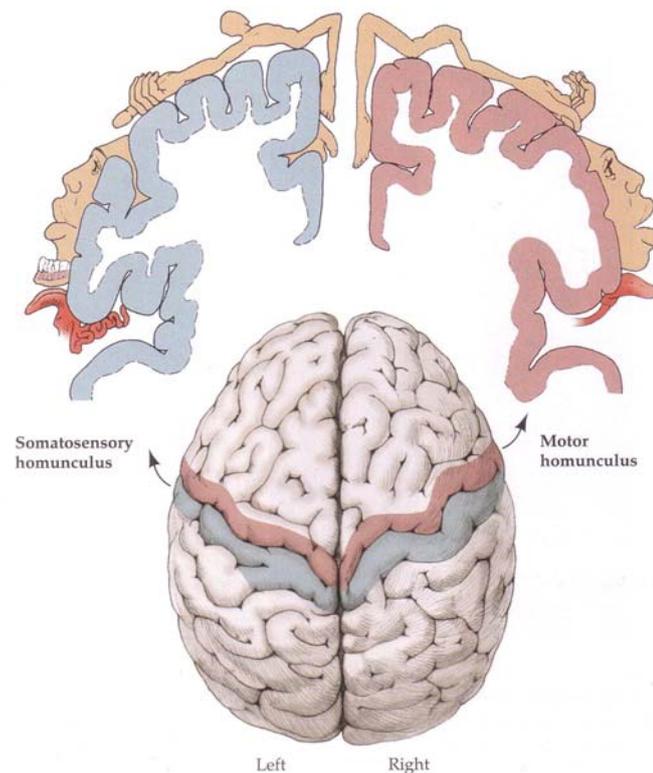


Abbildung 1. 6:

Homunculus (Blumenfeld, 2002, S. 29)

Die Abbildung veranschaulicht den sensiblen Kortex in dem Gyrus postcentralis (linke Hemisphäre, blau)) und den motorischen Kortex im Gyrus praecentralis (rechte Hemisphäre, rot). Der Homunculus stellt jedoch nicht eine reale Repräsentation dar.

Im weiteren Verlauf der Forschung gelang es Merton und Morton 1980, durch den intakten Schädel hindurch den motorischen Kortex so zu stimulieren, dass Einzelzuckungen in distalen Arm- und Fußmuskeln nachweisbar waren. Diese Reize waren jedoch für eine breite klinische Anwendung zu schmerzhaft (Siebner und Ziemann, 2007, Kapitel 1.1.2). Parallel zur elektrischen Stimulation wurde seit Mitte des 20. Jahrhunderts eine weitere Methode zur Stimulation des Kortex erforscht. Diese befasste sich mit dem Versuch, mit Hilfe von Magnetfeldpulsen neuronale Strukturen zu reizen. 1965 gelang es Bickford und Fremming, einen Magnetstimulator zu bauen, mit dem man am Menschen durch gezielte periphere Nervenreizung sichtbare Muskelzuckungen evozieren konnte (Bickford und Fremming 1965; siehe Siebner und Ziemann, 2007, Kapitel 1.2.2).

Barker et al. führten 1985 mit Morton als Versuchsperson, im National Hospital in London die erste nahezu schmerzfreie Transkranielle Magnetstimulation (TMS) mit Registrierung eines

magnetsch evozierten Potenziels (MEP) durch (Barker et al., 1985, siehe Siebner und Ziemann, 2007, Kapitel 1.2.2).

Da mit dieser neuen, nicht invasiven Methode kaum Nebenwirkungen eintraten, entwickelte sie sich zum bevorzugten Verfahren zur Erforschung der Physiologie und Pathophysiologie zerebraler Erregbarkeit sowie in der neurophysiologischen Diagnostik beim Menschen. In den darauf folgenden Jahren fanden viele Weiterentwicklungen und Modifikationen der TMS statt.

Für Forschungszwecke war entscheidend wichtig eine fokale Magnetspule zu entwickeln, die umschriebene Kortexareale stimulieren konnte. Dies wurde von Ueno 1988 in Japan zuerst realisiert (Ueno et al., 1988). Ein schweizer Forschungsteam entwickelte unabhängig davon die uns heute bekannte fokale achtförmige Doppelspule (engl. „figure-of-eight coil“) (Rösler et al., 1989).

Zu Beginn der neunziger Jahre wurden Stimulatoren geschaffen, mit denen auch höherfrequente Impulsfolgen von Magnetstimuli durch dieselbe Reizspule appliziert werden konnten (Pascual-Leone et al., 1991). Mit Hilfe der so genannten repetitiven TMS (rTMS) konnten nun u.a. kognitive Effekte erzielt werden, die sich beispielsweise die Psychiatrie zur Therapie der Depression (Pascual-Leone et al., 1996; Padberg et al., 2002) zu Nutze machte. Auch bei Zwangsstörungen (Greenberg et al., 1997) und schizophrenen Psychosen (Feinsod et al., 1998) wurden positive Effekte der rTMS gesehen; es konnte sogar eine signifikante Besserung der Parkinsonsymptomatik nach mehrtägiger Stimulation erreicht werden (Mally und Stone, 1999).

Eine erst kürzlich entwickelte neue Form der rTMS stellt die Theta-Burst-rTMS dar, die es ermöglicht, den Reizeffekt bei kürzeren Stimulationsdauern über eine längere Zeit zu halten (Huang et al., 2005; Nyffeler et al., 2006).

1. 3.2 Technische und physikalische Grundlagen

Die transkranielle magnetische Simulation erzeugt über den Umweg eines magnetischen Feldes einen Strompuls im Gewebe. Dies erfolgt nach dem Prinzip der elektromagnetischen Induktion, welche auf Faraday (1831/1965) zurückgeht. Er zeigte in seinen Versuchen, dass ein sich zeitlich oder räumlich schnell änderndes Magnetfeld einen elektrischen Stromfluss in einem leitfähigen Material (Leiterschleife, Spule, leitendes Gewebe) erzeugt. Ursache für diesen Stromfluss ist eine Spannung, die in der Leiterschleife durch Induktion entsteht. Bei der Durchführung der TMS wirkt somit das Gewebe wie eine gedachte Leiterschleife, in der

das elektrische Feld entsteht. Dabei sind die Richtung des elektrischen Feldes und dessen Stromfluss im Hirngewebe dem Spulenstromfluss entgegengesetzt (Überblick Siebner und Ziemann, 2007, Kapitel 2.2.2).

Die heute verwendeten Stimulatoren können Neurone in 1,8 - 2,1 cm Tiefe unterhalb der Haut reizen (Rudiak und Marg, 1994), die Erregung tieferer Strukturen soll transsynaptisch durch Interneurone erfolgen (Rothwell et al., 1991).

Die Stärke des Induktionsstromes ist proportional zur Gewebeleitfähigkeit. So werden im Haut-, Fett- und Knochengewebe aufgrund des hohen spezifischen Widerstandes nur geringe Ströme induziert. In Nervengewebe und Liquor mit größerer Leitfähigkeit kann sich der induzierte Gewebsstrom sehr gut ausbreiten (Claus, 1989, Siebner und Ziemann, 2007, Kapitel 2.4.2). Anhand der TMS können neuronale Strukturen im zentralen oder peripheren Nervensystem nahezu schmerzfrei gereizt werden. Die Schmerzfreiheit wird damit begründet, dass am Ort der Hautberührung keine hohen Stromdichten erzeugt werden, die die Schmerzrezeptoren direkt erregen (Siebner und Ziemann, 2007, Kapitel 2.1).

Die Magnetstimulation läuft in folgender Weise ab: Über ein Hochspannungsnetzteil wird ein Kondensator langsam aufgeladen. Bei Auslösen eines Stimulus wird der Stromkreis zwischen Spule und Kondensator geschlossen und es kommt zu einem Stromfluss in der Kupferdrahtspule. Durch deren Spulenwindungen fließt für etwa 1 Millisekunde ein Strom von bis zu 5000 Ampere. Der Stromfluss erreicht sein Maximum nach etwa 0,1 ms, um dann in ca. 0,9 ms auf 0 Ampere abzufallen (Jalinous, 1991). Diese Änderung des Stromflusses pro Zeiteinheit ist entscheidend für die Effektivität der Stimulation. Je schneller sich der Stromfluss ändert, umso größer ist die Intensität des induzierten Magnetfeldes und damit auch des elektromagnetisch induzierten Stroms im Nervengewebe (Barker et al., 1991; Rossini et al., 1994). Unter der Spule baut sich kurzzeitig (ca. 1 ms) und abhängig von Spulenform sowie der Reizstärke ein magnetisches Feld von bis zu 2,2 Tesla auf. Dieses sich zeitlich ändernde Magnetfeld führt zu einem Stromfluss im Kortexgewebe, der parallel zum Strom in der Spule verläuft. Dieser Stromfluss ruft an Zellmembranen eine Potentialdifferenz hervor, die zu einer Depolarisation von Neuronen führt (Siebner und Ziemann, 2007, Kapitel 3.2.1).

Reizort und Effektivität der Magnetstimulation werden wesentlich durch die Geometrie der Reizspule beeinflusst (Cohen et al., 1990). Für die hier vorgestellte Studie wurden zwei verschiedene Typen von Spulen verwendet: Eine Rundspule und eine Doppelspule (siehe Abbildung 1. 7).



Abbildung 1. 7:

Die Abbildung demonstriert die beiden verwendeten Spulen.

Links: runde Spule (IHI-Testreiz), rechts: achtförmige Spule (IHI-konditionierender Reiz, iSP-Reiz)

Das magnetische Feld der Rundspulen (Abbildung 1. 7, links) hat sein Maximum im Zentrum der Spule; das maximale elektrische Feld ist dagegen ringförmig um das Zentrum der Spule gewunden. Es kommt somit zu einem Intensitätsabfall nach innen und außen.

Zirkuläre Spulen mit einem kleineren Durchmesser erreichen im Vergleich zu denen mit einem größeren Durchmesser eine fokalere Reizung des Gehirns, wobei der Stimulus eine geringere Eindringtiefe besitzt (Cohen et al., 1990; Siebner und Ziemann, 2007, Kapitel 2.4.2).

Die achtförmige Spule (Doppelspule, engl.: „figure-of-eight coil“) (Abbildung 1. 7, rechts) besteht aus zwei nebeneinander angeordneten Rundspulen, die elektrisch miteinander verbunden sind. Der Strom fließt dabei zunächst durch die erste und dann in gegenläufiger Richtung durch die zweite Teilspule. Aufgrund dieser Gegenläufigkeit addieren sich die elektrischen Felder am Berührungspunkt der Teilspulen, wodurch ein präzises maximales Magnetfeld entsteht (Siebner und Ziemann, 2007, Kapitel 2.4.2).

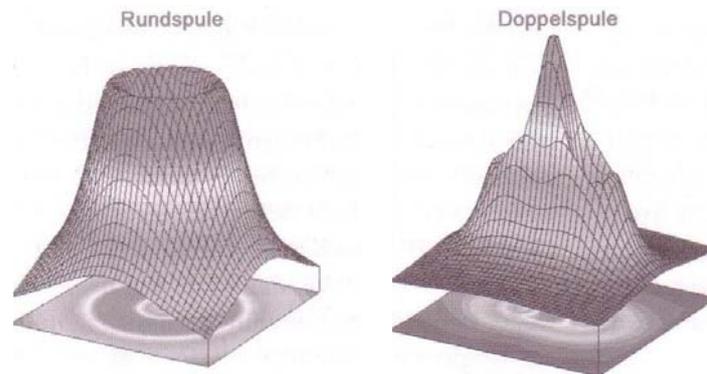


Abbildung 1. 8:

Räumliche Darstellung des magnetischen Vektorpotentials für die Rundspule (links) und Doppelspule (rechts) eines Magstim 200 Stimulators (Magstim Company, Dyfed, UK) (modifiziert nach Siebner und Ziemann (2007), S. 24).

1. 3.3 Physiologische Grundlagen

Untersuchungen zu den physiologischen Grundlagen der transkraniellen elektrischen und magnetischen Aktivierung des kortikospinalen Systems sind zahlreich durchgeführt worden (Übersicht bei Rothwell, 1997; Ziemann und Rothwell, 2000; Day et al., 1989; Meyer et al., 1991; Di Lazzaro et al., 2004); die Physiologie ist dennoch bisher nicht endgültig geklärt.

Ausschlaggebend waren vor allem die tierexperimentellen Befunde von Patton und Amassian, die 1954 bipolare elektrische Stimulationen am motorischen Kortex von Katzen und Affen durchgeführt haben. Dabei zeigte sich, dass ein einzelner Stimulus Erregungssalven auslöste, die in Intervallen von 1-2 Millisekunden an absteigenden Pyramidenbahnen im Rückenmark registriert werden konnten. Den ersten abgeleiteten Impuls bezeichneten sie als „D-Welle“ (D = direkt) und alle späteren Impulse als „I-Wellen“ (I = indirekt) (Patton und Amassian 1954; Kernell und Chien-Ping, 1967). Sie nahmen an, dass die D-Welle durch direkte Stimulation der Pyramidenzellen verursacht war und die I-Wellen auf eine zusätzliche indirekte transsynaptische Aktivierung der Pyramidenzellen zurückzuführen sei (Patton und Amassian, 1954). Am Menschen wurde diese reizinduzierte deszendierende Aktivität mittels epiduraler Elektroden zum ersten Mal 1988 von Katayama et al. abgeleitet.

Die D-Wellen ließen sich schon bei gerade überschwelliger Reizintensität isoliert auslösen. Wurde die Intensität der elektrischen Kortexstimulation erhöht, ließen sich zusätzlich zur D-Welle auch I-Wellen nachweisen (Day et al., 1989).

Die Stimulation des Kortex mittels TMS zeigte im Vergleich zur elektrischen Stimulation (TES) einen Unterschied. Die Latenz der EMG-Antwort war nach magnetischer Stimulation um 1-2 ms gegenüber der elektrischen Stimulation verlängert (Day et al., 1989).

Day et al. (1989) diskutierten zwei Hypothesen, die als Erklärung für die unterschiedliche Latenz beider Untersuchungsmethoden möglich sind:

In der ersten Hypothese wird angenommen, dass nach magnetischer Stimulation eine Pyramidenzelle transsynaptisch über Interneurone erregt wird, welches sich durch Ableitung ausschließlich einer I-Welle in der Pyramidenbahn zeigt. Die elektrische Stimulation hingegen aktiviert das Motoneuron direkt, es wird eine D-Welle abgeleitet. Die daraufhin registrierbare zeitliche Differenz zwischen der D- und I-Welle ist vergleichbar mit der Latenz der elektromagnetisch abgeleiteten Antworten bei TMS und TES.

Die zweite Hypothese nimmt an, dass die elektrische Stimulation tiefer im Gehirn liegende Strukturen erreicht, als die magnetische Stimulation. Somit ist der Latenzunterschied zwischen der D- und I-Welle dadurch zu erklären, dass die TMS Neurone der Kortexoberfläche und die TES die gleichen Neurone in tiefer liegenden Strukturen stimuliert (Day et al., 1989).

Day et al. (1989) vermuteten, dass durch die TMS im primär motorischen Kortex hauptsächlich horizontal (parallel zur Kortexoberfläche) verlaufende Strukturen, wie Interneurone, Kollateralen der Pyramidenzellen und Afferenzen von kortikalen und subkortikalen Gebieten erregt werden. Da die magnetische Stimulation einen ausschließlich horizontalen Reizstrom generiert, kann sie die Pyramidenzellen nur schwer direkt reizen.

Die Pyramidenzellen, die durch die Interneurone des primär motorischen Kortex erregt werden, verursachen transsynaptisch im spinalen alpha-Motoneuron schnell aufeinander folgende exzitatorische postsynaptische Potenziale (EPSP). Folglich führt dies zu einer Depolarisation des Motoneurons.

Am Zielmuskel kann über Oberflächenelektroden ein motorisch evoziertes Potenzial (MEP) abgeleitet werden. Das MEP ist ein Muskelsummenaktionspotenzial (MSAP), welches sich durch unwillkürliches Zucken des entsprechenden Muskels klinisch zeigt. So lassen sich durch TMS Kontraktionen einzelner Muskeln der kontralateralen Seite gemäß ihrer Repräsentation im Motorkortex, der Area 4 nach Brodmann, auslösen (Meyer et al., 1991).

1. 3.4 TMS-Anwendungen

Durch die unterschiedlichen Reizeffekte der TMS ist es möglich, nicht-invasiv exzitatorische und inhibitorische Effekte kortikaler Neurone zu untersuchen. Hierbei werden unter anderem folgende Parameter zur Untersuchung der Exzitabilität des motorischen Kortex genutzt. Eine Übersicht der im Folgenden dargestellten Untersuchungen ist bei Siebner und Ziemann (2007) zu finden.

- 1. 3.4.1 Zentralmotorische Leitungszeit
- 1. 3.4.2 Motorische Reizschwelle
- 1. 3.4.3 Postexzitatorische Inhibition (Kortikale Innervationsstille)
- 1. 3.4.4 Intrakortikale Inhibition und Fazilitierung
- 1. 3.4.5 **Kallosale Konnektivität – interhemisphärische Inhibition und ipsilaterale Silent Period.**

1. 3.4.1 Zentralmotorische Leitungszeit

Die Bestimmung der Zentralmotorischen Leitungszeit (ZML) dient dazu, Aussagen über die Integrität schnellleitender Axone des kortikospinalen Traktes zu treffen. Die ZML bezeichnet die Latenz vom Zeitpunkt der transkraniellen Stimulation der motorischen Hirnrinde bis zur Erregung des peripheren motorischen Neurons im Rückenmark. Sie wird gebildet aus der Differenz von kortikomuskulärer Leitungszeit (KML) und peripherer motorischer Leitungszeit (PML) ($ZML = KML - PML$). Eine Verlängerung der ZML gibt Hinweise auf demyelinisierende und axonale Schäden des kortikospinalen Traktes (Britton et al., 1991; Bischoff et al., 1993).

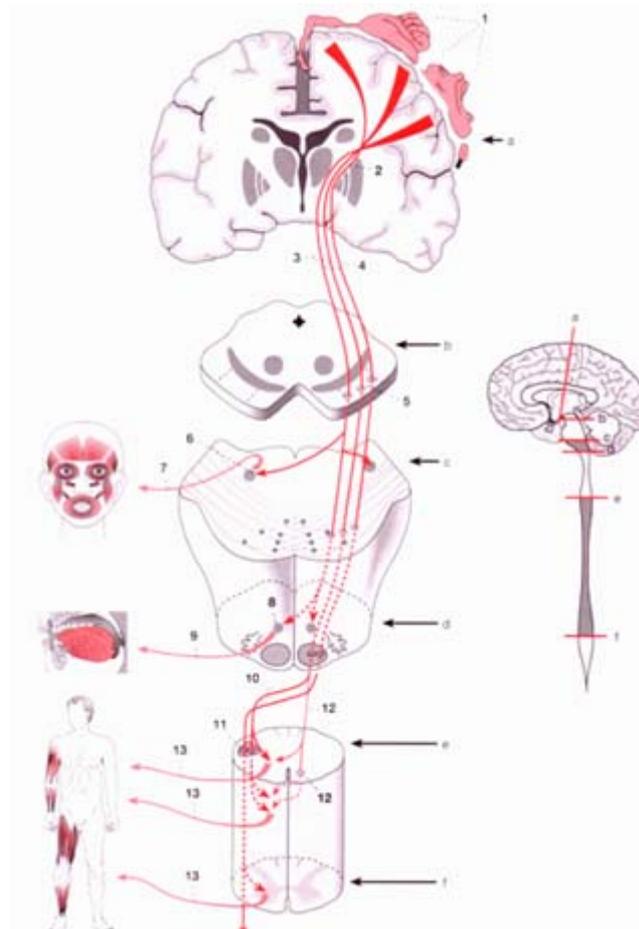


Abbildung 1. 9:

Ursprung und Verlauf des Tractus corticonuclearis und corticospinalis (Pyramidenbahn).

1. Motorkortex (Gyrus praecentralis), 2. Capsula interna, 3. Tractus corticonuclearis, 4. Tractus corticospinalis, 5. Crus cerebri, 6. Ncl. N. facialis, 7. N. facialis, 8. Ncl. N. hypoglossi, 9. N. hypoglossus (8 und 10 nur Beispiele der Hirnnervenkerne), 11. Tractus corticospinalis lateralis, 12. Tractus corticospinalis anterior, 13. Axone der Motoneurone im Vorderhorn des Rückenmarks, die die motorischen Spinalnerven bilden (Klinke und Silbernagel, 1996, S. 206).

1. 3.4.2 Motorische Reizschwelle

Die motorische Reizschwelle ist definiert als Reizintensität des Stimulators, die bei 3 von 5 Stimulationen an optimaler Lokalisation des Kortex ein MEP mit einer Amplitude von mehr als 50 μ V evoziert (Rothwell et al., 1999). Neben der motorischen Reizschwelle, die auch als Ruheschwelle (resting motor threshold, RMT) bezeichnet wird, kann auch die aktive Schwelle (active motor threshold, AMT) bestimmt werden, indem der Zielmuskel leicht isometrisch vorgespannt wird.

Anhand von MEP-Antworten, die durch die Messungen der RMT und AMT mit TMS und vier unterschiedlichen rTMS-Protokollen ausgelöst wurden, konnten Sommer et al. (2002b) eine beachtliche intraindividuelle Stabilität und eine große interindividuelle Variabilität darstellen.

1. 3.4.3 Postexzitatorische Inhibition

Die postexzitatorische Inhibition (englisch: contralateral silent period, cSP) bezeichnet eine Minderung der EMG-Aktivität eines tonisch aktiven Muskels unmittelbar nach einer magnetischen Stimulation des kontralateralen motorischen Kortex (Tergau et al., 2001, siehe Abbildung 1. 10). Die Dauer der cSP hängt von der Reizstärke ab, jedoch nur in geringem Ausmaß vom Grad der Vorinnervation (Inghilleri et al., 1993). Die cSP wird überwiegend durch kortikale Hemmmechanismen verursacht (Ziemann et al., 1993; Brasil-Neto et al., 1995). Den Ausgangspunkt der Hemmung stellt der primär motorische Kortex dar (von Giesen et al., 1994; Roick et al., 1993).

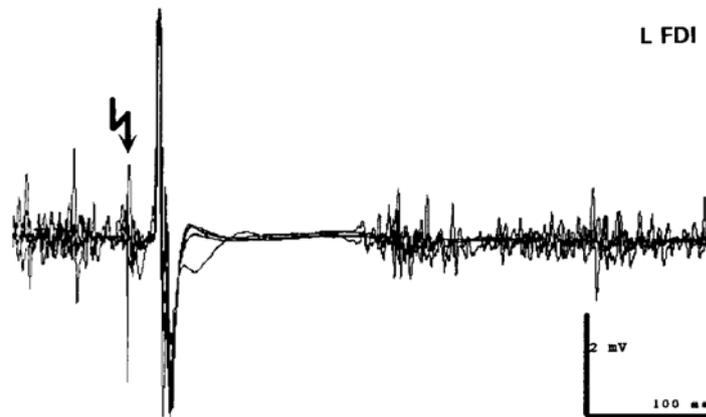


Abbildung 1. 10:

EMG, das die postexzitatorische Inhibition (cSP) des linken M. interosseus dorsalis I eines gesunden Probanden demonstriert. Der TMS-Reiz ist durch den gezackten Pfeil gekennzeichnet, darauf folgen das MEP und die Innervationspause (Roick et al., 1993, S. 491)

1. 3.4.4 Intrakortikale Inhibition und Fazilitierung

Die Untersuchung der Intrakortikalen Inhibition und Fazilitierung erfolgt anhand einer Doppelreiztechnik, bei der mittels derselben Spule über demselben Fokus einer Hemisphäre zunächst ein unterschwelliger Reiz (konditionierender Reiz) und nach 1-15 ms ein überschwelliger Reiz (Testreiz) über dem motorischen Kortex appliziert wird (Kujirai et al., 1993). Die Messgröße dieser Untersuchung stellt die unkonditionierte MEP-Amplitude dar, die durch den Testpuls ausgelöst wird. Der konditionierende Reiz verursacht eine Inhibition des Testreizes bei kurzen Interstimusintervallen ($ISI < 6$ ms) und eine Fazilitierung bei längeren Intervallen (ISI 10-15ms) (Kujirai et al., 1993). Die Stimulusintensität des konditionierenden Reizes wird so eingestellt, dass er unterhalb der motorischen Schwelle liegt und somit keine kortikospinalen Neurone zu erregen vermag. Daraus wird gefolgert, dass die durch ihn verursachte Inhibition und Fazilitierung Ausdruck einer Aktivierung intrakortikaler Mechanismen ist (Kujirai et al., 1993).

Eine verminderte oder fehlende intrakortikale Inhibition zeigt sich unspezifisch bei vielen neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen, wohingegen eine Änderung der intrakortikalen Fazilitierung selten ist ((Ridding et al., 1995 (M. Parkinson); Abbruzzese et al., 1997 (M. Huntington); Liepert et al., 1998 (zerebelläre Degeneration); Ziemann et al., 1997 (ALS); Liepert et al., 2001 (Alzheimer); Werhahn et al., 2000 (Epilepsie)).

1. 3.4.5 Kallosale Konnektivität – interhemisphärische Inhibition und

ipsilaterale Silent Period

Die Messprotokolle der vorliegenden Studie haben zum Ziel, Unterschiede in der funktionellen Konnektivität, die über das Corpus callosum vermittelt wird, zwischen dem linken und rechten primär motorischen Kortex der Handrepräsentation zu identifizieren.

Auf der Grundlage einer Arbeit von Ferbert et al. (1992) können beim Menschen die Balkenfasern neurophysiologisch in vivo untersucht werden. Durch eine fokale TMS des Handrepräsentationsgebietes des motorischen Kortex werden neben kortikospinalen Neuronen auch kallosal projizierende Neurone erregt. Kartierungsexperimente des Handrepräsentationsgebietes ergaben einen identischen Reizort zur Auslösung kortikospinal erregender und transkallosal vermittelter hemmender Reizeffekte (Meyer und Rörich, 1996). Bei der erstmals von Ferbert et al. 1992 durchgeführten Doppelreiztechnik wird zunächst über dem primär motorischen Kortex einer Hemisphäre ein überschwelliger konditionierender Reiz appliziert, dem 2 – 30 ms später ein überschwelliger Testreiz über der kontralateralen Hemisphäre folgt. Bei dieser 2-Spulen Technik wird auf eine willkürliche Voraktivierung des Zielmuskels verzichtet.

Die Messgröße dieser Untersuchung stellt die unkonditionierte MEP-Amplitude dar, die alleine durch den Testpuls ausgelöst wird. Das Ausmaß an Amplitudenreduzierung des Testreizes war in Ferbert's Studie bei einem Interstimulusintervall von 6 - 30 ms am größten und repräsentiert die Aktivierung inhibitorischer Interneurone der kontralateralen Hemisphäre über das Corpus callosum (Ferber et al., 1992).

Die Stärke der Inhibition wird repräsentiert von dem Ausmaß der Inhibition des MEPs. Es zeigte sich, dass die Reizstärken des Test- und konditionierenden Reizes einen signifikanten Effekt auf die Inhibition besitzen. Je größer die verwendete Reizstärke des Testreizes ist, desto geringer fällt das Maß an Inhibition aus. Die Stärke des konditionierenden Reizes hat jedoch nur einen Effekt auf die Länge der Inhibition, nicht auf dessen Ausmaß (Ferber et al., 1992).

Chen et al. (2003) konnten belegen, dass die Flussrichtung des konditionierenden Pulses keinen relevanten Einfluss auf die interhemisphärische Inhibition besitzt. Dies deutet darauf hin, dass die interhemisphärische Inhibition durch andere Interneurone verursacht wird, als durch solche, die durch kortikospinale Bahnen beeinflusst werden.

Es gibt Anzeichen dafür, dass bei gesunden Rechtshändern die dominante (linke) Hemisphäre die nicht dominante (rechte) Hemisphäre stärker hemmt als umgekehrt (Netz et al., 1995; Bäumer et al., 2007). Die Autoren begründeten diese Ergebnisse damit, dass

neben der Sprachdominanz einer Hemisphäre auch eine Motordominanz besteht. Demnach spielt die sprachdominante Hemisphäre eine große Rolle bei der Kontrolle motorischer Abläufe, welche sich durch eine asymmetrische Entwicklung der Inhibition zwischen den Hemisphären zeigt (Netz et al., 1995).

Untersuchungen zu Geschlechterunterschieden haben ergeben, dass Frauen ein größeres Ausmaß an transkallosaler Inhibition aufweisen (De Gennaro et al., 2004). Dagegen zeigen Musiker eine geringere Hemmung (Ridding et al., 2000).

Eine zweite Untersuchung der Transkallosalen Inhibition, die an einigen Zentren auch in der Routinediagnostik angewendet wird, stellt die Untersuchung der Hemmung der EMG-Aktivität in willkürlich tonisch vorinnervierten Handmuskeln ipsilateral zur gereizten Hemisphäre dar (engl.: ipsilaterale Silent Period, iSP) (Ferber et al., 1992; Meyer et al., 1998). Dabei wird ipsilateral zu einem über dem primär motorischen Handareal applizierten, überschwelligem TMS-Reiz der Zielmuskel voraktiviert. Dauer der iSP und das Ausmaß der EMG-Suppression während der iSP gelten als Kenngröße für die Stärke der transkallosalen Inhibition. Die Inhibition beginnt 10-20 ms nach dem im kontralateralen Muskel ausgelösten MEP (kallosale Leitungszeit) und dauert bei Gesunden etwa 25 ms an (Meyer et al., 1998).

Die iSP wird durch transkallosale exzitatorische Fasern vermittelt, die zur kontralateralen Kortex Schicht III ziehen (Meyer et al., 1995, 1998) und dort inhibitorische Interneurone aktivieren. Diese inhibieren kortikospinale Neurone der Kortexschicht V (Daskalakis et al., 2002a).

Die verwendete Reizstärke beeinflusst das Ausmaß und die Länge der Inhibition signifikant, wobei der Grad der Vorinnervation kaum einen Einfluss auf diese Parameter ausübt (Ferber et al., 1992).

Ferber et al. folgerten aus den 1992 durchgeführten Untersuchungen, dass aufgrund der kurzen Leitungszeit die inhibitorischen Effekte beider Untersuchungsformen über das Corpus callosum und nicht über ipsilaterale Bahnsysteme vermittelt werden. Dennoch ist nicht vollständig geklärt, ob beide Untersuchungsformen denselben Hemmmechanismus repräsentieren. Die iSP stellt die Unterbrechung vorinnervierter Muskelaktivität dar, wohingegen bei der IHI aktivierte kortikospinalen Bahnen gehemmt werden. Dennoch wird vermutet, dass beide ihre inhibitorische Wirkung transkallosal vermitteln.

Die transkallosale Hemmung zieht wahrscheinlich GABAerge inhibitorische Interneurone mit ein, die durch glutamaterge exzitatorischen Fasern des Corpus callosum erregt werden. (Carr und Sesack, 1998; Conti und Manzoni, 1994; zitiert nach Plessen et al., 2006, S. 1014).

So zeigten Meyer et al. (1995), dass bei Patienten mit Agenesie oder Läsion des Corpus callosum die iSP aufgehoben bzw. verspätet ist. Patienten, die subkortikale

zerebrovaskuläre Läsionen aufweisen, jedoch über eine intakte kortikale Projektion verfügen, zeigten keine Veränderung der iSP und IHI. Daraus schlossen Boroojerdi et al. (1996), dass die Hemmung nicht über subkortikale Verbindungen vermittelt wird.

Jedoch konnte in einer Studie, in der über eine Tiefenhirnstimulationselektrode die Capsula interna stimuliert wurde, ebenfalls eine iSP ausgelöst werden; somit ist anzunehmen, dass die iSP zumindest teilweise auch durch eine nicht transkallosal sondern ipsilateral vermittelte Hemmung zustande kommt (Compta et al., 2006).

Ebenso besteht die Vermutung, dass auch die ipsilaterale Hemmung bei der Messung der IHI nur partiell kallosal vermittelt wird. Gerloff et al. (1998) konnten dies durch eine Zwei-Spulentchnik veranschaulichen, bei der die Testreiz-MEPs entweder durch einen magnetischen oder elektrischen Reiz (auf Hirnstammebene) ausgelöst wurden. Der konditionierende Reiz war immer magnetisch. Es konnte die Konditionierung der elektrischen und magnetischen Testreize dargestellt werden. Da die konditionierende Wirkung auf einen elektrischen Testreiz subkortikal abläuft, ist zumindest eine partiell subkortikal vermittelte Hemmung bei der Messung der IHI wahrscheinlich (Gerloff et al., 1998).

Eine weitere Arbeit aus dem Jahr 2006 unterstützt diese Aussage. Jung und Ziemann (2006) zeigten, dass sich die iSP in eine frühe und eine späte Inhibition gliedert, die durch verschiedene Hemmprozesse gekennzeichnet sind. Da sich zwei unterschiedliche Handmuskeln (M. interosseus dorsalis I und M. abductor pollicis brevis) in der Dauer ihrer iSP unterschieden, folgerten sie, dass die frühe Phase transkallosal vermittelt sei und die späte Phase durch ipsilaterale kortikospinale Neurone verursacht wird. Sie stützten sich auf die Aussage von Meyer et al. (1995) die bei einigen Patienten mit kompletter Agenesie des Corpus callosum eine iSP nachweisen konnten. Somit werden konkurrierend zur Vorstellung der transkallosalen Vermittlung der interhemisphärischen Inhibition subkortikale sowie inhibitorische ipsilaterale Verbindungen diskutiert. Das Ausmaß ihrer Bedeutung für die transkallosale Inhibition bleibt jedoch bisher unklar.

Topographische Untersuchungen zur iSP an Patienten mit partiellen Kallosotomien ergaben, dass die Inhibition, bei einer anteroposterioren Segmentierung des Balkens in fünf Teile, hauptsächlich über Fasern im hinteren dritten und vorderen vierten Segment (entspricht hinterem Drittel des Truncus) vermittelt wird (Meyer et al., 1998). Basierend auf Berechnungen der kallosalen Leitgeschwindigkeit wird hierbei von Balkenfasern mit einem Durchmesser von 2–5 µm ausgegangen (Meyer et al., 1998), welche die größten Balkenfasern darstellen (Tomasch, 1954). Passend zu den topographischen TMS-Ergebnissen dieser Studie ist bekannt, dass diese großen Fasern im hinteren Drittel des Truncus gelegen sind (Tomasch, 1954); zitiert nach Meyer et al., 1998, S. 367).

Neben der iSP-Dauer lässt sich auch die iSP-Latenz bestimmen. Diese ist definiert als der Zeitraum zwischen der Reizapplikation und dem Beginn der iSP (Meyer et al., 1998).

Die iSP-Latenz beträgt im Mittel 36,2 ms (SD 3,3 ms) (Siebner und Ziemann, 2007, Kapitel 18.2). Die Latenz zeigt sich bei ADHS-Patienten verlängert, was auf eine verminderte Myelinisierung des Corpus callosum zurückgeführt wird (Buchmann et al., 2003). Ebenso konnte eine Verkürzung der Latenz mit steigendem Alter in der Kindheit gesehen werden; dies korrespondiert mit der fortschreitenden Myelinisierung des Corpus callosum (Buchmann et al., 2006).

Die transkallosale Inhibition zwischen beiden Motorkortizes ist wahrscheinlich von funktioneller Bedeutung für die unimanuelle Spezialisierung und Vermeidung von Spiegelbewegungen (Meyer et al., 1998), da sie eine Hemmung der Koaktivierung des kontralateralen motorischen Kortex zur Folge hat (Geffen et al., 1994). Meyer et al. (1998) zeigten, dass die Interhemisphärische Inhibition im proximal gelegenen M. biceps brachii, dem keine feingliedrige Aufgabe zugesprochen wird, nicht nachweisbar ist.

Vorschulkinder (4 bis 6 Jahre) weisen physiologisch Spiegelbewegungen auf (Connolly und Stratton 1968; Stern et al. 1976), die durch eine erst später in der Entwicklung eintretende vollständige Ausbildung von kallosalen Strukturen erklärt werden (Nass, 1985). Im selben Zeitraum verfügen Kinder nicht über eine transkallosale Inhibition (Glocker et al. 1997; Heinen et al. 1998). Während ihrer Entwicklung erlangen sie ein großes Maß an Fingerfertigkeit zusammen mit dem Verschwinden von Spiegelbewegungen (Garvey et al., 2003) und entsprechend kommt es bei Kindern im Alter von zehn Jahren zum Nachweis von transkallosaler Inhibition (Heinen et al., 1998). Patienten mit Läsionen des Trunkus corporis callosum und fehlender IHI sowie iSP präsentieren sich mit Störungen bei der Durchführung rascher und komplexer unimanueller Bewegungen (Meyer et al., 1998).

Anhand der Untersuchungsmethode der transkallosalen Inhibition konnte in klinischen Studien Störungen der kallosalen Leitfunktion einiger Krankheitsbilder nachgewiesen werden. Das Maß an IHI ist unter anderem bei Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose (Karandreas et al., 2007), M. Parkinson (Li et al., 2007) und Schizophrenie reduziert (Daskalakis et al., 2002b).

Die iSP zeigt sich ebenso verändert bei neurologischen Krankheitsbildern, wie Multipler Sklerose (Borojerdi et al., 1998), fokaler Dystonie (Schreibkrampf) (Niehaus et al., 2001) und ADHS (Aufmerksamkeit Defizit/Hyperaktivitäts Syndrom) (Garvey et al., 2005), bei denen sie verlängert ist bzw. verzögert beginnt. Eine Studie von Wittstock et al. (2007) belegt, dass Patienten, die an Amyotropher Lateralsklerose (ALS) erkrankt sind, eine Verlängerung der iSP-Latenz aufweisen und eine Verkürzung der Dauer bis hin zum Fehlen einer iSP. Die Arbeitsgruppe beobachtete bereits eine Veränderung der iSP in frühen Stadien der Erkrankung.

1. 3.5 Sicherheitsaspekte

Die in unserer Studie durchgeführte transkranielle Einzel- und Doppelreiz-Magnetstimulation gilt bei kontrollierter Anwendung und unter Beachtung einiger Sicherheitskriterien, die im Folgenden dargestellt werden, als nebenwirkungsarm. Quantitative Untersuchungen und psychologische Tests an gesunden Probanden bestätigten dies (Chokroverty et al., 1995).

Bestimmte Kontraindikationen sollten dennoch beachtet werden (Überblick siehe Anlage „Sicherheitskriterien“; Siebner und Ziemann, 2007, Kapitel 4.1):

Die Durchführung einer Transkraniellen Magnetstimulation gefährdet Personen, die im bzw. am Kopf metallische oder magnetische Teile aufweisen, wie Gefäßclips, Cochleaimplantate oder Granatsplitter, da diese elektrische Leiter darstellen. Sie können in Bewegung geraten, wenn in ihrer Umgebung ein elektrisches Feld (z.B. verursacht durch die Magnetspule) entsteht. Folglich ist eine Schädigung des umgebenden Gewebes möglich. Zahnkronen, Osteosynthesematerial oder Drahtzerklagen nach Sternotomie stellen jedoch im Allgemeinen kein Risiko dar, da sie sich fern vom Stimulationsort befinden.

Patienten mit Herz- oder Hirnschrittmachern sind wegen möglicher Störung der Elektronik durch die Stimulation von der Untersuchung auszuschließen. Ebenso dürfen Probanden mit kürzlich erlittenem Myokardinfarkt nicht an der TMS teilnehmen, da nicht mit letzter Sicherheit auszuschließen ist, dass ein Effekt auf das kardiale Reizleitungssystem besteht. Aus Gründen der Vorsicht sind ebenso Schwangere von der Untersuchung ausgeschlossen. Bestehen Hinweise auf ein Epilepsie-Risiko, sollte die Einzel- und Doppelreizstimulation mit großer Achtsamkeit durchgeführt werden. Sie birgt bei repetitiver Anwendung die Gefahr, einen epileptischen Anfall auszulösen. Ein erhöhtes Anfallsrisiko ist insbesondere dann anzunehmen, wenn eine strukturelle oder funktionelle Schädigung des Kortex vorliegt, die sich durch eine erhöhte kortikale Erregbarkeit auszeichnet; dazu gehören zum Beispiel Hirntumore, intrazerebrale Ischämien oder eine frische Sinusvenenthrombose. Auf diese Weise wurde bei einem Patienten mit bestehender Epilepsie reproduzierbar epileptische Anfälle durch TMS mit Einzelimpulsen ausgelöst (Classen et al., 1995). Bei Personen mit einer normalen zerebralen Erregbarkeit ist das Risiko jedoch als sehr gering einzuschätzen (Siebner und Ziemann, 2007, Kapitel 4.1).

Die rTMS birgt jedoch sowohl bei prädisponierten als auch bei gesunden Probanden die Gefahr, epileptische Anfälle zu provozieren (Pascual-Leone et al., 1993), da sie zu einer Zunahme der kortikalen Erregbarkeit führen kann. Um dieses Risiko zu senken, stellten Wassermann (1998) und Rossi et al. (2009) Sicherheitsrichtlinien für die Anzahl von Impulsen, Intensität und Frequenz zusammen. Tolerierbare Nebenwirkungen stellen vorübergehende Kopfschmerzen, ausgelöst durch Stimulation von Muskeln und Nerven in der Umgebung der Spule, sowie temporäre Müdigkeit nach erfolgter TMS dar.

Außerdem ist zu berücksichtigen, dass die Entladung der Magnetspule ein kurzzeitiges lautes (120-140dB) und hochfrequentes (2-5 kHz) Klickgeräusch zur Folge hat. Dieses führte unter bestimmten Stimulationsbedingungen im Tierversuch zu Hörschäden (Counter et al., 1991). Arbeitsrichtlinien stufen den Lärmpegel jedoch als unbedenklich ein. Eine audiologische Studie konnte keine Hörschäden beim Menschen durch Applikation von TMS-Reizen feststellen (Pascual-Leone et al., 1992).

Die transkranielle Einzel- und Doppelreizstimulation gilt im Hinblick auf unerwünschte Langzeiteffekte als unbedenklich (Siebner und Ziemann, 2007, Kapitel 4.1.4).

1. 4 Manuelles Gestensystem

Die Anwendung der TMS beschränkte sich zunächst überwiegend auf die Untersuchung des motorischen Kortex (wie in Abschnitt 1. 3 beschrieben). Zunehmend entdeckte man jedoch, dass die TMS neben den Effekten auf den motorischen Kortex auch zur Erforschung anderer Bereiche des zentralen Nervensystems eingesetzt werden konnte (siehe geschichtlicher Überblick). So fand die TMS auch Anwendung bei der Untersuchung der funktionellen Organisation des Kortex bei Sprachprozessen (Coslett und Monsul, 1994; Epstein, 1998).

Aus anatomischer Sicht sind für die Sprachproduktion und die Extremitätenmotorik zwei getrennte neuronale Systeme verantwortlich. Es erscheint zunächst nicht plausibel, eine Störung der Sprechfunktion mit einer Untersuchung zu prüfen, die zunächst die Sprechmuskulatur nicht mit einbezieht.

Dessen ungeachtet belegen neurophysiologische Studien das Vorhandensein einer funktionellen Verbindung zwischen neuronalen Netzwerken des Sprechens und der Handmotorik. Sie gehen davon aus, dass sich die Sprache und das Sprechen von der Kommunikation der Tiere mittels Nachahmung von Gestik ableitet (Arbib, 2005).

Das Sprachzentrum wird auch als „Manuelles Gestensystem“ innerhalb des motorischen Systems gewertet. Studien weisen darauf hin, dass das Sprechen von bewusster und unbewusster Gestik begleitet wird (Arbib und Rizzolatti, 1997). Während lautem und leisem Sprechen sowie bei der Bearbeitung von Sprachverständnisaufgaben konnte unter Anwendung der TMS eine reproduzierbare Fazilitierung von motorisch evozierter Potenziale (MEP) der Handmuskulatur (und teilweise auch der Fußmuskulatur) erzielt werden (Flöel et al., 2003; Tokimura et al., 1996).

Meister et al. (2003) vermuteten, dass die Effekte des lauten Sprechens hauptsächlich auf

Hirnregionen beschränkt sind, die die Hand repräsentieren, da das Sprechen keine signifikanten Auswirkungen auf die Erregbarkeit des Beinareals aufwies. Diese Ergebnisse brachten Meister et al. (2003) in Zusammenhang mit einer Theorie, die eine evolutionsgeschichtliche Verbindung zwischen motorischen Handarealen und der Sprachentwicklung sieht. Diese Theorie stützt sich auf die Entdeckung von „Spiegelneuronen“ in Makaken-Hirnen (Primaten), die sowohl während der Beobachtung als auch bei der Ausführung einer motorischen Tätigkeit aktiv sind (Rizzolatti et al., 1996; Rizzolatti und Arbib, 1998; Rizzolatti und Craighero, 2004; Buccino et al., 2004; Binkofski und Buccino, 2006). Das Kortexareal, das diese Neurone enthält, scheint dem Broca-Areal beim Menschen zu entsprechen (Gallese et al., 1996). Aufgrund dieser Untersuchungen wird angenommen, dass eine phylogenetisch alte Verbindung zwischen dem Ausführen einer Bewegung und der Kommunikation besteht, die eine wichtige Grundlage der Sprachentwicklung darstellt (Rizzolatti et al., 1996).

Außerdem kann motorische Aktivität in Form von Gestikulieren sprachliche Äußerungen bahnen. Eine Untersuchung zeigte, dass das Beschreiben von räumlichen Sachverhalten erschwert ist, wenn es nicht erlaubt ist zu gestikulieren; umgekehrt stellt sich das Sprechen flüssiger dar, wenn Gestik zugelassen ist (Rauscher et al., 1996; Morsella und Krauss, 2004). Diese Ergebnisse sprechen dafür, dass das Gestikulieren den Zugriff auf das mentale Lexikon erleichtert.

Darüber hinaus konnte eindrucksvoll eine Verkürzung der sprachlichen Reaktionszeit nach Applizierung von TMS-Pulsen dargelegt werden (Pulvermüller et al., 2005). Wurde ein TMS Einzelpuls über dem linkshemisphärischen Handrepräsentationsgebiet appliziert, bevor ein Proband einen Begriff bezüglich der Hand nennen sollte, gab er diesen schneller wieder, als einen Begriff des Beins. Die Verarbeitungsprozesse im Hirn wurden somit durch den TMS-Reiz beschleunigt. Ein entsprechendes Phänomen wurde beobachtet, wenn der Einzelpuls über dem Beinareal abgegeben wurde. Die Aktivierung der rechten Hemisphäre zeigte keinen Effekt auf die Verarbeitung der Worte (Pulvermüller et al., 2005).

Aufgrund der hier dargestellten physiologischen Zusammenhänge der Sprache und der Handmotorik liegt es nahe, sprachbezogene Erkrankungen anhand der TMS mit Ableitung der MEP von Handmuskeln zu untersuchen, um somit mögliche Veränderungen der kallosalen Konnektivität bei Stotterern festzustellen.

1. 5 Fragestellung und Hypothese

Unsere Hypothese stützt sich auf Untersuchungen von Fox et al. (1996) und Braun et al. (1997), die eine Überaktivität der rechtshemisphärischen prämotorischen Region in funktionell bildgebenden Verfahren bei Stotternden darstellen konnten.

Wir versuchten die Ursache dieser Überaktivität mit einer verminderten interhemisphärischen Inhibition zu begründen. Wir erwarteten, dass bei Stotternden die rechte (nicht dominante) Hemisphäre von der linken (dominanten) Hemisphäre bei der Messung der IHI und iSP weniger stark inhibiert werden würde. Somit könnte eine Überaktivität der rechten Hemisphäre erklärt werden.

Anhand der Messungen der ipsilateralen Silent Period (iSP) und der interhemisphärischen Inhibition (IHI) der primärmotorischen Repräsentation der Handmuskulatur wurde die Konnektivität über das Corpus callosum bei stotternden und nicht-stotternden Personen untersucht und verglichen.

Eine weitere Frage richtete sich darauf, ob Stotternde eine verminderte zerebrale Exzitabilität aufweisen. Um dies zu beantworten verglichen wir die Reizintensitäten der Patienten- und Kontrollgruppe, die für die Untersuchung der IHI und iSP verwendet wurden.

Fragestellungen:

- Bestehen Unterschiede der transkallosalen Inhibition (IHI, iSP-Dauer und -Latenz) zwischen gesunden flüssig sprechenden Personen und Personen mit chronisch idiopathischem Stottern?
 1. - Hemmt die linke Hemisphäre die Rechte bei Personen mit chronisch idiopathischem Stottern weniger stark als bei flüssig Sprechenden?
 2. - Ist die transkallosale Inhibition bei Personen mit chronisch idiopathischem Stottern im Vergleich zu gesunden flüssig sprechenden Personen vermindert?
- Können Unterschiede beider Gruppen durch die Untersuchung der IHI unter tonischer Voranspannung des dem konditionierenden Reiz kontralateralen Zielmuskel hervorgehoben werden?
- Weisen Personen mit chronisch idiopathischem Stottern eine erhöhte Reizintensität gegenüber flüssig sprechenden Kontrollpersonen als Zeichen einer verminderten Exzitabilität auf?

2 Material und Methode

2.1 Versuchspersonen

In der vorliegenden Studie wurden insgesamt 30 männliche Personen untersucht, 15 Patienten und 15 gesunde Kontrollprobanden. Die Teilnehmer wurden vor Beginn der Experimente mündlich und schriftlich über mögliche Versuchsrisiken und den Versuchsaufbau informiert und es war ein schriftliches Einverständnis gefordert. Bei einem Patienten war die Volljährigkeit nicht erreicht, sodass das schriftliche Einverständnis der Eltern eingeholt wurde.

Zur Bestimmung der Händigkeit wurde das Edinburgh-Händigkeits-Inventar (Oldfield, 1971; siehe Anhang) genutzt. Anhand dieses Fragebogens, der zehn manuelle Aktivitäten abfragt (z.B. Schreiben, Werfen, Zähneputzen u.a.), kann die Rechts- bzw. Linkshändigkeit jedes Patienten/Probanden bestimmt werden. Der Patient/Proband gibt dabei an, ob er die Tätigkeiten ausschließlich mit der linken bzw. rechten Hand durchführt oder keine Präferenz für eine Hand besteht. Es können maximal 20 Punkte vergeben werden, die sich auf beide Hände verteilen und aus denen ein Lateralisierungsquotient errechnet wird, der zwischen +100 (ausschließlich rechtshändig) und -100 (ausschließlich linkshändig) liegen kann. Der Lateralisierungsquotient gibt die Links- bzw. Rechtshändigkeit in Prozent an, indem bei 0 eine Grenze zwischen den Händigkeiten gezogen wird. Eine Übereinstimmung der Händigkeit beider Gruppen war gefordert, um ausgeglichene Bedingungen zu schaffen.

Da die oben erwähnte Studie von Ridding et al. (2000) gezeigt hat, dass professionelle Musiker eine verminderte interhemisphärische Inhibition aufweisen, wurden diese von der Studie ausgeschlossen, um nicht eine mögliche Verfälschung des Ergebnisses durch diesen Faktor einzugehen.

Die Experimente wurden von der Ethikkommission der Universität Göttingen begutachtet und genehmigt.

2. 1.1 Patientengruppe

Die Patienten wurden aus zwei Therapiegruppen der Kasseler-Stotter-Therapie (10 Patienten) sowie aus der Göttinger Stotterer Selbsthilfegruppe (5 Patienten) rekrutiert. Das Alter lag zwischen 17 und 52 Jahren, mit einem Durchschnittsalter von 28,8 Jahren (SD=10,6). Die Patienten waren ausnahmslos Rechtshänder, wobei der Mittelwert des Edinburgh Händigkeit Scores bei 81,5 (SD=24,3) Punkten lag. Unter den Patienten befand sich kein professioneller Musiker.

Einschlusskriterien für Patienten:

- Stottern seit dem Kleinkindalter
- Rechtshändigkeit
- Alter über 18 Jahre (Ausnahmen waren möglich, wenn Einverständnis der Erziehungsberechtigten vorlag).

Allgemeine Ausschlusskriterien:

- Alter <18 oder >80 Jahre
- Herzschrittmacher
- Metallimplantate im Kopfbereich (in den Kopfbereich eingesetztes Metall (Clips, künstliche Hörschnecke))
- Intrazerebrale Ischämien / Blutungen in der Vorgeschichte
- Hinweise auf epileptische Anfälle in der Vorgeschichte
- Rezeptive oder globale Aphasie
- Vorliegen einer gravierenden inernistischen oder psychiatrischen Vorerkrankung (v.a. Schizophrenie oder Manie)
- Drogen und / oder Alkoholabhängigkeit
- Teilnahme an einer anderen klinischen Prüfung in den letzten acht Wochen.

Diese Ausschlusskriterien wurden hinsichtlich der Sicherheitsaspekte für die TMS aufgestellt und bereits in der Einleitung erläutert (1. 3.5).

Zusätzliche Ausschlusskriterien für die Patienten:

- Professionelle Musiker
- Poltern (siehe dazu 2. 1.1.1).

2. 1.1.1 Sprechmotorische Analysen: Patienten

Alle Teilnehmer wurden von einer Logopädin (Nicole Neef, Mitarbeiterin der Abteilung für klinische Neurophysiologie, Universität Göttingen) auf ihre Sprechflüssigkeit untersucht.

Zur Bestimmung der Stotterschwere wurde das „Stuttering Severity Instrument“ (Riley, 1994; deutsche Bearbeitung von Sandrieser und Schneider, 2008) verwendet. Anhand einer Leseaufgabe (500 Silben) und einer Konversation mit der Logopädin (500 Silben) wurden (a) symptomatische Unflüssigkeiten, (b) die Dauer der Stotterereignisse und (c) die Qualität eventuell auftretender psychischer Begleiterscheinungen eingeschätzt. Die gesamte Untersuchung wurde mit einer Videokamera aufgezeichnet.

Die Frequenz der Stotterhäufigkeit wurde anhand der Häufigkeit von (1) lautlosen und hörbaren Dehnungen bzw. Blockierungen, (2) Lautwiederholungen, (3) Silbenwiederholungen und (4) Wiederholungen einsilbiger Wörter, wenn diese in auffälliger Weise produziert wurden (verkürzt, gedehnt, mit Anspannung, Stakkato etc.) bestimmt (Sandrieser und Schneider 2008, S. 73). Die Dauer der Stotterereignisse wurde aus der durchschnittlichen Dauer der drei längsten Symptome ermittelt. Eine Einschätzung der Begleiterscheinungen geschah durch die Beurteilung von Bewegungen des Gesichtes, des Kopfes und der Extremitäten. Für die drei Parameter wurden Punkte vergeben, die bei maximaler Stotterschwere 46 Punkte betragen (siehe Anhang).

Um Fehlerquellen auszuschließen, wurden Personen mit einer Polterkomponente von der Studie ausgeschlossen. Das Poltern ist charakterisiert durch eine schnelle, überstürzte und undeutliche Sprechweise. Die Patienten zeigen auch häufig Repetitionen von Silben oder Wörtern, die sich jedoch kurzzeitig bessern, wenn der Sprecher sich konzentriert (Natke, 2005). Das Störungsbewusstsein beim Poltern ist gegenüber dem beim Stottern geringer (St. Louis und Daly, 1995). Dennoch sind beide Sprechstörungen vermutlich miteinander verwandt, können aber diagnostisch meist gut voneinander unterschieden werden (Natke, 2005). Poltern tritt häufig zusammen mit idiopathischem Stottern auf und aus Poltern soll sich Stottern entwickeln können (Natke, 2005). Obwohl genetische Aspekte für die Entstehung des Polterns angenommen werden, ist die Ätiologie ungeklärt (Johannsen und Schulze, 1992).

Alle Patienten, die an der Studie teilnahmen, waren in der Vergangenheit bereits mehrfach in logopädischer Behandlung gewesen, flüssiges Sprechen bestand jedoch bei keinem Patienten.

2. 1.2 Kontrollgruppe

Die Kontrollgruppe setzte sich aus Studenten und Mitarbeitern der Universität Göttingen sowie Bekannten dieser Probanden zusammen.

Das Alter der Probanden lag zwischen 18 und 33 Jahren mit einem Durchschnittsalter von 26,7 Jahren (SD=4,5). Auch die Probanden waren ohne Ausnahme Rechtshänder. Der Edinburgh-Händigkeit- Score lag im Mittel bei 88,3 (SD=22,5) Punkten.

Unter den Probanden befand sich kein professioneller Musiker, zwei von ihnen gaben an, gelegentlich ein Instrument zu spielen.

Einschlusskriterien für Probanden:

- Alter über 18 Jahre
- Rechtshändigkeit.

Zusätzliche Ausschlusskriterien für Probanden:

Neben den Ausschlusskriterien, die für die Patienten bestanden, war für die Probanden außerdem auszuschließen:

- Stottern
- Zeitweilige Sprechunflüssigkeiten in der Kindheit
- Verwandte, die stottern
- Teilnahme an logopädischer Behandlung in der Kindheit.

Wie bereits in der Einleitung erläutert wurde, sind genetische Faktoren bei der Entstehung des Stotterns beteiligt (Einleitung 1. 2.1). Aus diesem Grund wurden Personen an der Teilnahme der Studie ausgeschlossen, bei denen familiär das Stottern auftritt. Ebenso konnten Personen nicht an der Studie teilnehmen, die zu irgendeinem Zeitpunkt in logopädischer Behandlung gewesen waren, da wir allgemein Sprech- und Sprachstörungen der Probanden der Kontrollgruppe ausschließen wollten.

2. 1.2.1 Sprechmotorische Analysen: Probanden

Auch die nicht stotternden Probanden wurden auf ihre Sprechflüssigkeit überprüft, um Personen mit Stotter- oder Polterkomponenten auszuschließen. Wir benötigten eine

homogene flüssig sprechende Kontrollgruppe, um das Ergebnis der Untersuchungen exakt beurteilen zu können.

Anhand des verwendeten „Stuttering Severity Instrument“ (SSI) (Riley, 1994) kann eingeschätzt werden, ob jemand viele stottertypische Unflüssigkeiten und Begleitbewegungen aufweist. Somit lässt sich ableiten, ob die untersuchte Person eher stottert oder flüssig spricht. Eine klare Grenze kann jedoch nicht gezogen werden, daher ist die Beurteilbarkeit dieses Verfahrens in der Literatur umstritten.

Die flüssig sprechenden Probanden wurden, wie die Stotternden, anhand einer Leseaufgabe und in einem Interview mit der Logopädin auf ihre Sprechflüssigkeit untersucht. Eine Beurteilung der Begleitbewegungen führte die Logopädin jedoch nicht durch, da nur eingeschätzt werden sollte, ob die Probanden Stotterereignisse aufwiesen.

2. 2 Versuchsaufbau

Die Patienten und Probanden saßen während der Untersuchungen auf einem bequemen Stuhl, dessen individuell einstellbare Nackenrolle zur Abstützung und Positionierung des Kopfes diente. Kissen sorgten für eine Abpolsterung der Arme, um ein entspanntes Sitzen und somit eine bestmögliche muskuläre Relaxierung zu ermöglichen. Außerdem wurden die Teilnehmer aufgefordert, während der Untersuchungen ruhig zu sitzen und nicht zu sprechen.

2. 2.1 Elektromyographie (EMG)

Die Elektromyographie diente dazu, die durch die TMS ausgelösten MEPs zu quantifizieren. Die unwillkürliche Muskelaktivität wurde vom Musculus abductor digiti minimi (ADM) beider Hände mit Hilfe von zwei Silber-Silberchlorid-Elektroden-Paaren (Oberflächennapfelektrode, gesintert, original Hellige, ch Medizintechnik, Braunfels, Deutschland) abgeleitet. Die differente Elektrode wurde auf dem Muskelbauch und die indifferente Elektrode auf dem proximalen Interphalangealgelenk des Digitum V mit Leukosilk® S (BSN Medical GmbH, Hamburg) befestigt. Eine dritte Elektrode (am Unterarm) diente zur Erdung des Signals.

Um die Versuchsbedingungen zu verbessern, entfettete ich die Haut zuvor mit einem Hautdesinfektionsmittel (Softasept® N; B. Braun Melsungen AG, Melsungen) und zum Herabsetzen des Hautwiderstandes trug ich Elektrodencreme (Elektrodencreme für EKG, EEG und Kardioversion; GE Medical Systems (Informational Technologies GmbH), Freiburg) auf die Elektroden auf.

2. 2.1.1. EMG-Registrierung

Die vom Muskelbauch abgeleiteten EMG-Signale wurden mit einem speziellen Vorverstärker (Digitimer D360 (Digitimer Ltd, Welwyn Garden City, Herts, UK)) verstärkt und gefiltert (Bandpassfilter 2 Hz bis 2 kHz), um die Frequenzen jenseits des Grenzwertes auszuschließen. Diese Frequenzen, die Störsignale darstellten, sollten nicht in die Auswertung eingebracht werden.

Darauf folgte die Umwandlung von Spannungsschwankungen mittels eines Analog-Digital-Wandlers (Aufnahmefrequenz 10 kHz; CED Micro 1401 mk II, Cambridge Electronic Design, Cambridge, UK) in ein digitales Signal und die Registrierung mit dem Datenaufnahmeprogramm 'Signal 2.16' (Cambridge Electronic Design, Cambridge, UK). Die gespeicherten Daten konnten später offline weiterverarbeitet werden.

2. 2.2 Transkranielle Magnetstimulation (TMS)

Die Stimulation erfolgte mit zwei monophasischen Magstim 200 HP Stimulatoren (The Magstim Company, Whitland, Dyfed, UK). Da ich für jeden Reiz eine eigene Spule verwendet habe, nahm ich nicht ein Bistim-Modul in Anspruch. Dieses fusioniert beide Reize in einer Spule.

Ein Stimulator war mit einer runden Spule, der andere mit einer achtförmigen Spule verbunden. Für die Messung der ipsilateralen Silent Period (iSP) und für die Produktion des konditionierenden Reizes zur Messung der interhemisphärischen Inhibition (IHI), wurden die Impulse über die achtförmige Spule abgegeben; die runde Spule applizierte den Testreiz zur Untersuchung der IHI. Für die Messung der iSP wurde somit eine und für die Messung der IHI zwei Spulen verwendet.

Fokale Doppelspule: Die achtförmige fokale Spule (Magstim Company Ltd, Dyfed, UK) bestand aus zwei Rundspulen, von denen der äußere Durchmesser jeweils 7 cm betrug. In der Doppelspule floss der Strom der linken Halbspule im Uhrzeigersinn und in der rechten Halbspule entgegen des Uhrzeigersinns. In der Spulenmitte floss der Strom beider Teilspulen in gleicher Richtung, sodass sich die elektrischen Felder addierten (Siebner und Ziemann, 2007, Kapitel 2.4.2) und hier das Maximum des magnetischen Feldes lag (2,2 Tesla). Diese Spulenform war am besten geeignet, um ein fokales, maximales elektrisches Feld im Gehirngewebe zu induzieren (Siebner und Ziemann, 2007, Kapitel 2.4.2).

Runde Standardspule: Die große runde Spule (Magstim Company Ltd, Dyfed, UK) hatte einen Außendurchmesser von 14 cm. Die flachen Spulenseiten waren mit „A“ und „B“ gekennzeichnet. Die Richtung des im Kortex induzierten Stromes hing von der auf dem Kopf aufliegenden Seite der Spule ab. Wurde die Spule mit der Seite „A“ nach oben auf dem Schädeldach platziert, so floss in der Aufsicht der Spulenstrom entgegen des Uhrzeigersinns. Lag die Spulenseite „B“ oben, floss von oben beobachtet der Strom in der Spule im Uhrzeigersinn. Die Richtung des im Gewebe induzierten Stroms war der Spulenstromrichtung entgegengesetzt. Die Spule wurde so auf den Kopf der Teilnehmer gelegt, dass bei Reizapplikationen über der linken Hemisphäre die Seite „A“ nach oben zeigte und über der rechten Hemisphäre die Seite „B“ nach oben wies. Die runde Spule erzeugte ein Magnetfeld mit einer maximalen Stärke von 1,5 Tesla (Claus, 1989). Die verwendete Reizstärke wurde in Prozent der maximalen Geräteleistung angegeben. Zur Messung legte ich die Spule von hinten auf den Kopf des Probanden.

2. 2.2.1 Positionierung der Spulen

Vor Beginn der Experimente bestimmte ich für beide Spulen den Punkt der optimalen Erregbarkeit des Zielmuskels (ADM) im Kortex. Dazu führte ich die Messungen für jede Spule einzeln auf beiden Hemisphären durch.

Ich bewegte die Magnetspule in 0,5 cm Schritten von anterior nach posterior und von medial nach lateral in der vermuteten Region des primären motorischen Kortex, von der kortikospinale Verbindungen zum Zielmuskel ausgehen. Währenddessen wurden in langsamer Folge (maximal 0.25 Hz) Magnetimpulse von der Spule abgegeben, die MEPs auslösten.

Die bei diesem Vorgehen bei mittlerer überschwelliger Stimulationsintensität vom EMG abgeleiteten MEPs wurden anhand ihrer Amplituden miteinander verglichen.

Die Spulenposition, die durchschnittlich zur größten MEP-Antwort führte, wurde mit einem Farbstift auf dem Kopf des Probanden markiert, um im Verlauf der Untersuchungen eine konstante Positionierung zu gewährleisten.

Die achtförmige Spule wurde dabei tangential zum Kopf gehalten, so dass der Griff in einem Winkel von ca. 45 Grad zur Sagittalebene nach seitlich–hinten zeigte. Die auf diese Weise induzierten Ströme im Gehirn flossen von posterior-lateral nach anterior-medial (TMSp.l.-a.m.), parallel zur Kortexoberfläche und etwa perpendicular zur Ausrichtung des Sulcus centralis.

Um mit der runden Spule eine optimale MEP-Antwort zu erzielen, bestimmte ich mit dieser ebenso den Punkt der optimalen Erregbarkeit. Die Spule wurde parallel zum Vertex, mit dem Griff nach dorsal zeigend, auf den Kopf gelegt. Der mediale Rand der Spule befand sich im Bereich der kortikalen Handregion (Ferbert et al., 1992). Diese Spulenausrichtung der Rundspule rief bei vielen Patienten und Probanden als Nebeneffekt ein Zucken der ipsilateralen Gesichtsmuskulatur (v.a. Auge und laterale Nasewand) hervor. Die Aktivierung von Gesichtsmuskeln durch eine runde Spule ipsilateral und kontralateral zur Reizapplikation wurde auch von Benecke et al. (1988) beschrieben.

2. 3 Versuchsdurchführung und -auswertung

Diese Studie sollte klären, ob eine verminderte transkallosale Inhibition bei stotternden gegenüber nicht stotternden Personen besteht. Die Messungen der IHI und iSP stellen zwei Verfahren zur Untersuchung der transkallosalen Inhibition dar.

1) IHI in Ruhe:

Bei der Untersuchung der IHI wurde zunächst über dem primär motorischen Kortex einer Hemisphäre ein überschwelliger konditionierender Reiz appliziert, worauf ein überschwelliger Testreiz über der kontralateralen Hemisphäre folgte. Der konditionierende Reiz hatte bei bestimmten interhemisphärischen Intervallen eine Amplitudenreduzierung des Testreizes zur Folge, der einen Hemmmechanismus darstellte.

2) IHI mit Voraktivierung:

Zusätzlich zur üblichen Untersuchung der IHI in Ruhe habe ich die IHI unter tonischer Voraktivierung bei einigen Stotternden und Kontrollen untersucht. Da das Sprechen ein aktiver Vorgang ist, sollte mit Hilfe dieses modifizierten Untersuchungsprotokolls auch eine

aktive Untersuchungsform zur Messung der IHI genutzt werden. Zudem zeigte sich in einer Studie von Ridding et al. (2000), die die IHI bei Musikern untersuchten, dass sich ein signifikanter Unterschied der Inhibierbarkeit zwischen Musikern und Nichtmusikern bei Anwendung der Doppelreiztechnik mit der beschriebenen Voranspannung stärker ausgeprägt zeigte.

3) iSP:

Bei der Messung der iSP wurde während einer tonischen Willküraktivierung eines Muskels über der ipsilateralen kortikalen Repräsentationsstelle ein Magnetreiz appliziert und dadurch eine unwillkürliche Unterbrechung der Willküraktivität dieses Muskels ausgelöst. Die Hemmung dieses aktiven Vorgangs repräsentiert ein negatives motorisches Phänomen (Tergau et al., 2001). Die Ausdehnung der Hemmbarkeit bei der Messung der iSP wurde durch die Dauer der Inhibition ausgedrückt. Zudem wurde die Latenz der Inhibition bei der Messung der iSP ermittelt.

4) Reizintensitäten:

Um Unterschiede der Exitabilität beider Gruppen zu erkennen, wurden die Reizintensitäten verglichen, die bei der Messung der interhemisphärischen Inhibition und der ipsilateralen Silent Period ermittelt wurden.

Aus Gründen der Übersicht werden die Versuchsdurchführung und -auswertung hier zusammen aufgeführt.

Eine Definition und Beschreibung der statistischen Auswertung anhand von Varianzanalysen („ANOVA für wiederholte Messungen“) wird in einem separaten Abschnitt (2. 4) geliefert.

2. 3.1 Interhemisphärische Inhibition (IHI)

Die gesamte Gruppe der Probanden (15 Stotternde, 15 Kontrollen) nahm an der Messung der interhemisphärischen Inhibition in Ruhe teil.

Das Protokoll der Untersuchungen übernahm ich aus der Arbeit von Chen et al. (2003). Dieses war bereits angelehnt an die Experimente von Ferbert et al. (1992).

Es wurden zwei Spulen verwendet, von denen jeweils eine am Ort der optimalen Erregbarkeit jeder Hemisphäre positioniert wurde. Diese lösten in zeitlichen Intervallen jeweils einen magnetischen Reiz aus. Der Einfluss des ersten sogenannten konditionierenden Reizes auf den zweiten Testreiz sollte untersucht werden. Ferbert et al.

(1992) haben in ihrer Studie zwei achtförmige Spulen bzw. eine achtförmige und eine runde Spule für die Messung der IHI verwendet. Da es sich als schwierig erwies, zwei große achtförmige Spulen an den Punkten der optimalen Erregbarkeit des Kopfes der Patienten und Probanden zu positionieren, verwendete ich eine große achtförmige zum Auslösen des konditionierenden Reizes und eine runde Spule für den Testreiz. Diese Modifikation wurde in der Arbeit von Ferbert et al. (1992) und auch von Boroojerdi et al. (1996) in einer Studie erfolgreich angewendet.

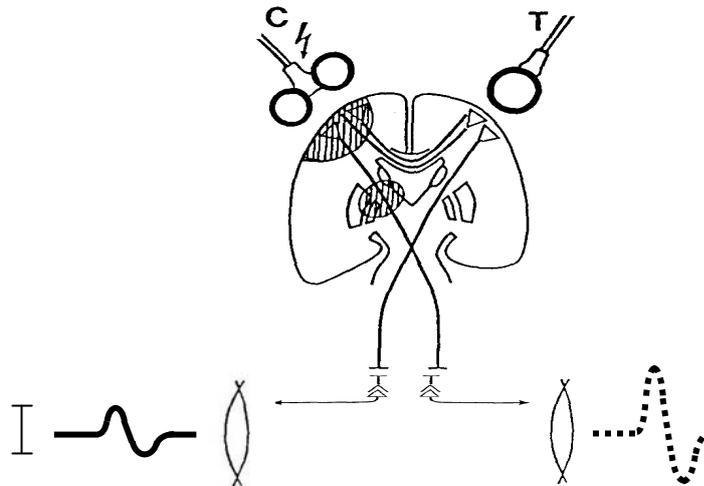


Abbildung 2. 1:

Die Abbildung zeigt die Applizierung des konditionierenden Reizes mit der achtförmigen Spule (C) und des Testreizes mit der runden Spule (T). Es ist zudem die Kreuzung der Pyramidenbahnen in der Medulla oblongata (Kreuzung der Axone in Medulla Oblongata zu 70-90%, auf Segmentebene zu 10-30% (Trepel, 2004)) dargestellt, wodurch im kontralateralen relaxierten Zielmuskel ein MEP ausgelöst wird.

Die Abbildung ist modifiziert nach Boroojerdi et al. (1996, Seite 126) und zeigt kortikale und subkortikale Läsionen, die für unsere Studie keine Bedeutung haben.

Die Stimulusintensität des konditionierenden Reizes wurde so gewählt, dass sie eine MEP-Antwort von 1,5 mV im kontralateralen ADM hervorrief. Der unkonditionierte Testreiz sollte eine MEP-Größe von im Mittel 1,0 mV erzeugen.

Die Intervalle zwischen dem konditionierenden Reiz und dem Testreiz wurden mit 2, 5, 6, 8, 10, 20, 50 und 80 ms festgelegt. Diese zeitliche Differenz wird als Inter-Stimulus-Intervall (ISI) bezeichnet.

Jeder Durchlauf setzte sich aus 20 unkonditionierten Testreizen (Testreiz allein) und 80 konditionierten Reizen (8 ISIs mit je 10 Wiederholungen) zusammen. Es erfolgten zwei Untersuchungsdurchgänge. Zunächst wurde der konditionierende Reiz über der linken und der Testreiz über der rechten Hemisphäre abgegeben, woraufhin die Test- und konditionierenden Reize über der entgegengesetzten Hemisphäre appliziert wurden. Die Reihenfolge der Reizapplizierungen war jedoch nicht bei jedem Probanden dieselbe. Bei dieser Untersuchung wurde somit jede Hemisphäre insgesamt 100 Reizen ausgesetzt. Die Reihenfolge der ISIs und der eingestreuten unkonditionierten Testreize wurde vom Computer randomisiert.

Da eine willkürliche Voranspannung im Zielmuskel zu einer ungewollten Vergrößerung des durch den TMS-Puls ausgelösten MEP führte, sollten diese mit Hilfe des EMG detektiert werden. Eine Aktivität war bei dieser Untersuchung nicht erwünscht und sollte somit ausgeschlossen werden. Folglich war es notwendig, neben der EMG-Aufzeichnung der MEPs ein Prästimulus-EMG vor dem Testreiz aufzunehmen. Der Testreiz erfolgte daher erst 80 ms nach Beginn der EMG-Aufzeichnung, sodass die Prästimulus-Zeit 80 ms betrug. Da jedoch der konditionierende Reiz je nach Kondition 2-80 ms vor dem Testreiz appliziert wurde, gab es bei einigen wenigen Konditionen nur kurze oder gar keine Prästimulusaufzeichnungen.

2. 3.1.1 Interhemisphärische Inhibition - Datenauswertung

Es erfolgte die Datenauswertung der IHI zur Quantifizierung der Wirkung der Konditionierung auf die MEP-Amplitude des Testreizes.

Anhand des oben beschriebenen Prästimulus-EMGs konnte Hintergrundaktivität identifiziert und von der Analyse ausgeschlossen werden. Dazu wurden alle EMG-Aufzeichnungen vor der Datenauswertung einzeln durchgesehen.

Die Datenauswertung der interhemisphärischen Inhibition erfolgte anhand der Amplituden der MEPs, die kontralateral zum Testreiz über dem ADM aufgezeichnet wurden. Als so genannte 'peak-to-peak'-Messung wurden dabei die Amplituden der MEPs vom größten positiven bis zum größten negativen Umschlagspunkt ermittelt. Dies erfolgte nach Abschluss der eigentlichen Datenaufzeichnung mit Hilfe eines automatisierten Amplituden-Messprogramms (NuCursor software, J. Rothwell, Institute of Neurology, University College of London, UK), das nach Angabe des Messintervalls die Amplituden der MEPs peak to peak berechnete. Die Amplitudengrößen wurden in mV angegeben. Der Mittelwert von 10 MEP-Amplituden jeder Kondition und 20 MEP-Amplituden des Testreizes allein wurden für die

Auswertung verwendet. Das Ergebnis jeder Kondition wurde als Prozent des Mittelwerts der 20 Testreize ausgedrückt. Dazu wurde die Größe der konditionierenden Reize und des Testreizes normalisiert. Die Peak-to-peak-Amplituden wurden dabei durch den Mittelwert der unkonditionierten (Testreiz-) Amplituden geteilt. Damit waren die Daten auf 1 normalisiert. Ein Wert unter 1 stellte demnach eine Inhibition dar, ein Wert über 1 eine Fazilitation.

2. 3.2 Interhemisphärische Inhibition mit Voranspannung

Diese modifizierte Untersuchungsform verlief entsprechend der Messung der IHI, wie unter 2. 3.1 beschrieben. Die Teilnehmer aktivierten jedoch während der Reizapplizierung den ADM leicht vor, der zum konditionierenden Reiz kontralateral lag.

Die transkallosale Inhibition wurde an vier Patienten und vier Probanden der 30 Teilnehmer durchgeführt.

Die interhemisphärische Inhibition unter Voranspannung wurde nur mit den ISI 6, 8, 10, 20 und 50 ms durchgeführt, da es schwierig war, eine konstante Vorinnervation über einen längeren Zeitraum aufrecht zu erhalten. Diese fünf ISI haben in der Arbeit von Chen et al. (2003) die stärkste Inhibition bei der IHI in Ruhe gezeigt. Daher setzten wir voraus, dass anhand dieser ISI Unterschiede im Verhalten der Testreiz-MEPs der IHI in Ruhe und mit Voranspannung darstellbar seien.

Die Reizstärke des konditionierenden Reizes wurde so gewählt, dass eine MEP-Antwort von 1,5 mV im kontralateralen voraktivierten ADM ausgelöst wurde. Der unkonditionierte Testreiz erzeugte eine MEP-Größe von im Mittel 1,0 mV, entsprechend der Messung der IHI in Ruhe.

2. 3.2.1 Interhemisphärische Inhibition mit Voranspannung - Datenauswertung

Die Datenauswertung der modifizierten interhemisphärischen Inhibition mit Voranspannung erfolgte in gleicher Weise, wie die der nicht modifizierten interhemisphärischen Inhibition (siehe 2. 3.1.1)

2. 3.3 Kortikal evozierte Innervationspause (engl: ipsilateral Silent Period, iSP)

Unter tonischer Voranspannung beider ADM mit einem Ausmaß an Vorinnervation das für 30 Reize aufzubringen war (in der Praxis ca. 25% bis 50 % der maximalen Kraft), wurde die Dauer und die Latenz der ipsilateralen EMG-Innervationspause ermittelt. Diese stellt eine kurzzeitige Minderung der EMG-Aktivität im Zielmuskel ipsilateral zum Reizort dar. Das konstante Niveau der Vorinnervation wurde visuell durch den Patienten/Probanden kontrolliert. Es wurden 30 Magnetreize am Ort der optimalen Erregbarkeit des kontralateralen Zielmuskels appliziert.

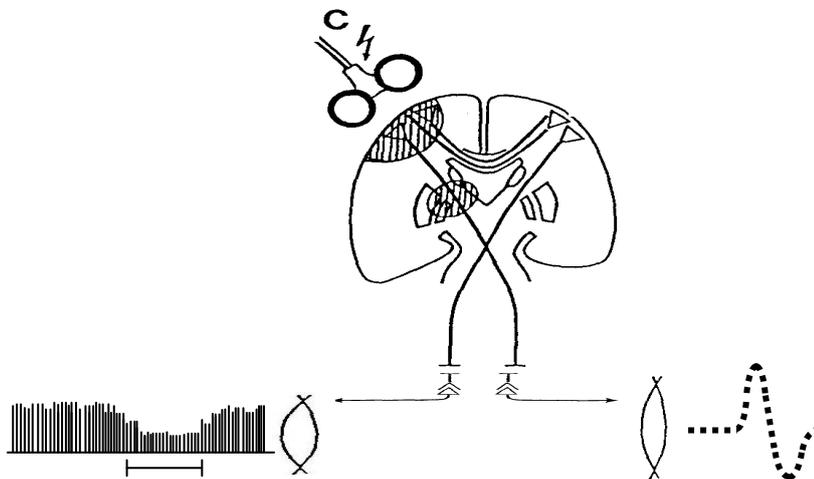


Abbildung 2. 2:

Schematische Darstellung der fokalen Stimulation des motorischen Kortex der rechten Hemisphäre, wodurch im kontralateralen Zielmuskel (ADM) ein MEP ausgelöst wird.

Der TMS-Puls führt zudem zu einer Unterbrechung der Willkür-EMG-Aktivität im ipsilateralen Handmuskel, die als iSP bezeichnet wird.

Die Abbildung zeigt kortikale und subkortikale Läsionen, die für unsere Studie keine Bedeutung haben (modifiziert nach Boroojerdi et al., 1996, Seite 162).

Die Reizintensität wurde so gewählt, dass sie eine MEP-Antwort von 2,5 mV im voraktivierten kontralateralen Zielmuskel auslöste. Auch diese Untersuchung wurde an beiden Hemisphären durchgeführt. Um die Untersuchungsbedingungen möglichst konstant zu halten, aktivierten die Probanden beide ADM bei der Untersuchung konstant vor. Dies war

nötig, da die einseitige Aktivierung des Muskels bei vielen Probanden gleichzeitig eine leichte Voranspannung des kontralateralen ADM zur Folge hatte.

2. 3.3.1 iSP - Datenauswertung

Zur Bestimmung der Dauer und Latenz der iSP wurden die EMG-Aufzeichnungen des ADM genutzt, der ipsilateral zur Reizapplikation tonisch voraktiviert wurde. Zur Auswertung verwendete ich das Programm 'Signal 2.16'. Die Abbildungen 2. 3 – 2. 5 veranschaulichen die Auswertung; sie zeigen die EMG-Aufzeichnungen des rechten ADM eines Patienten.

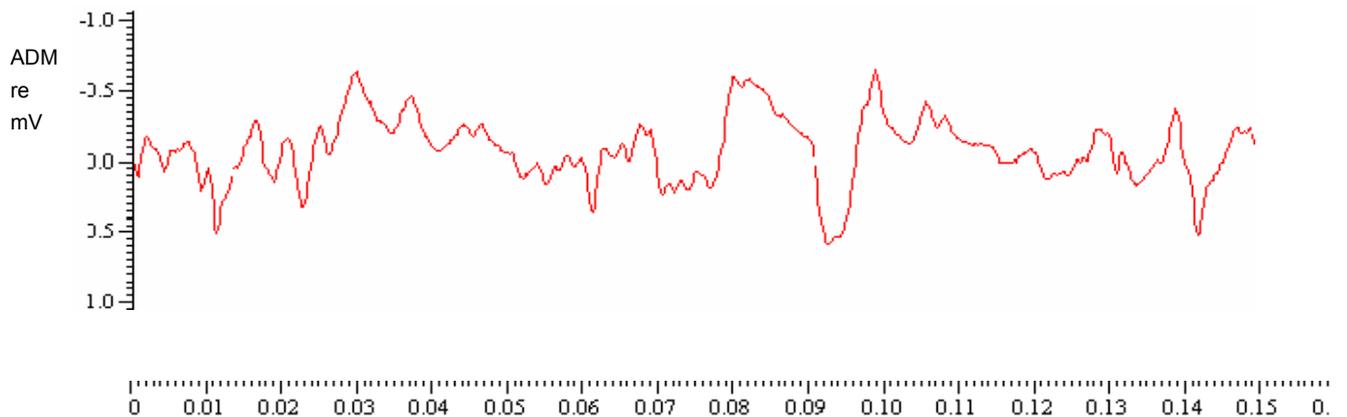


Abbildung 2. 3:

Aufzeichnung eines EMG des rechten ADM eines Patienten. Die MEPs entstehen durch tonische Voraktivierung des rechten ADM. Über dem rechten Motorkortex wurde nach 80 ms ein Reiz appliziert.

Die EMG-Aufzeichnungen der 30 Reizapplikationen wurden zunächst rektifiziert (siehe Abbildung 2. 4). Durch die Rektifizierung (lat.: Gleichrichtung) wurden die aufgezeichneten Muskelaktivitäten auf eine Seite des Umschlagpunktes gebracht. Dieser Vorgang war wichtig, damit sich bei der Bildung des Mittelwertes die positiven und negativen Ausschläge nicht gegenseitig auflösten.

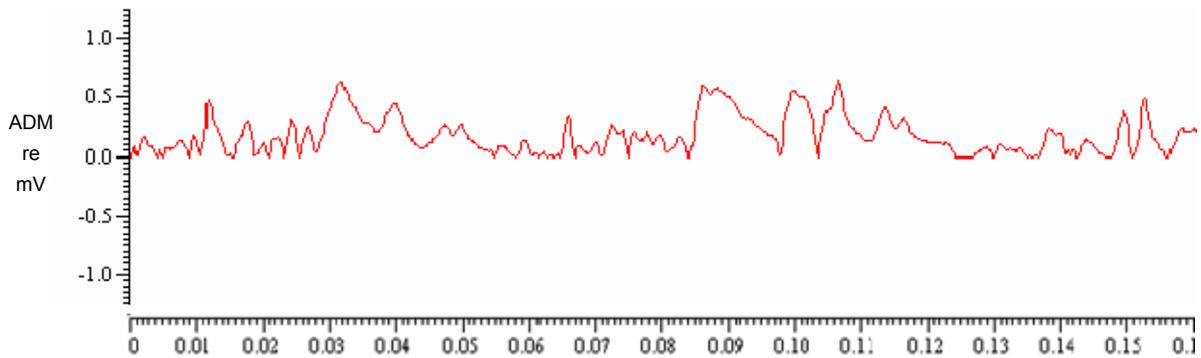


Abbildung 2. 4:

Rektifizierung der in Abb 2. 3 dargestellten EMG-Aufzeichnungen des rechten ADM.

Darauf folgte die Mittelung der Muskelaktivierung während der 30 Reizapplizierungen mit Hilfe des Programms 'Signal 2.16'.

Die Abbildung 2. 5 zeigt die anschließende Berechnung des Mittelwertes der Grundaktivität aus den Amplituden, der im EMG aufgezeichneten Muskelaktivität, die ca. 80 ms vor jeder Reizapplikation durch Voraktivierung hervorgerufen wurden.

Dafür setzte ich die vertikalen Cursor (Schreibstellenmarken) 1 und 2 in einem Abstand von knapp 80 ms vor das Reizartefakt. Es folgte eine automatische Berechnung der mittleren Amplitude aller Datenpunkte zwischen Cursor 1 und 2. Die Erfassung des Mittelwertes war notwendig, um eine Minderung der mittleren EMG-Aktivität nach der ipsilateralen Reizapplikation zu ermitteln. Diese Abnahme der EMG-Aktivität unter das Ausgangsniveau stellte die ipsilaterale Silent Period dar. Ein horizontaler Cursor machte den Mittelwert in der Graphik kenntlich.

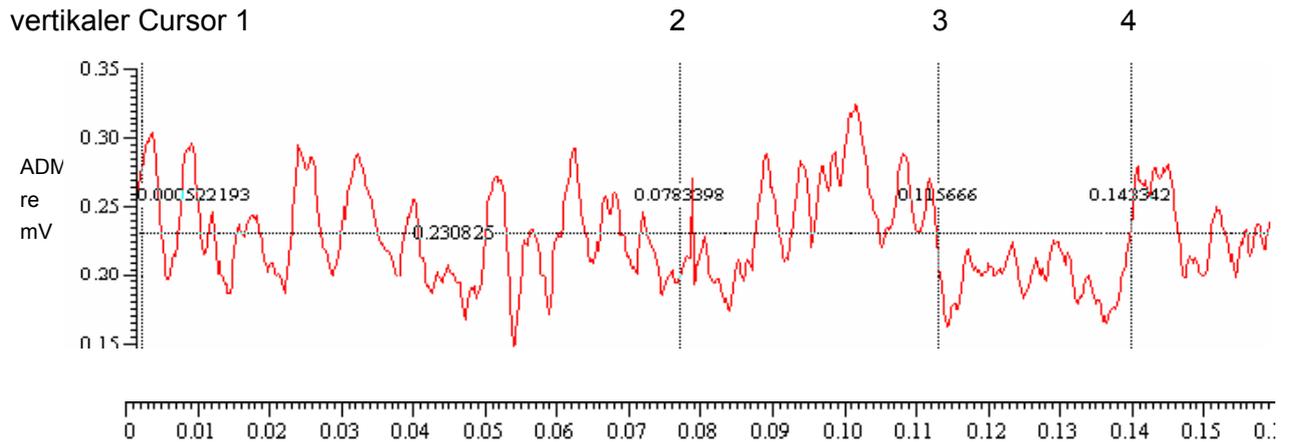


Abbildung 2. 5:

Auswertung der rektifizierten und gemittelten Daten.

Der horizontale Cursor (Schreibstellenmarke) markiert den Mittelwert des Grundrauschens, das über ca. 80 ms vor Reizapplikation aufgezeichnet wurde. Der erste und zweite vertikale Cursor (von links gesehen) grenzen die Voraktivierung vor der Reizapplikation ab. Der dritte und vierte vertikale Cursor markieren die inhibierte Voraktivierung des ADM. Dies ist zu erkennen als EMG-Aktivität, die unterhalb des horizontalen Cursors liegt. Die iSP beginnt in diesem Beispiel 36 ms nach Reizapplikation und endete 63 ms nach Reizapplikation.

iSP- Dauer:

Der Beginn der Inhibition wurde definiert als derjenige Zeitpunkt, an dem die Amplitude nach dem Stimulus das erste Mal unter den Mittelwert der Grundaktivität gesunken war (vertikaler Cursor 3); das Ende wurde festgesetzt als den Zeitpunkt, an dem die Amplitude den Wert wieder überschritt (vertikaler Cursor 4). Die Differenz zwischen Beginn und Ende der Inhibition ergab die Dauer der iSP.

Die Dauer dieses Intervalls wurde off-line in Millisekunden gemessen. Die iSPs jeder Seite wurden getrennt voneinander ermittelt.

iSP-Latenz:

Die Latenz der iSP ist definiert als der Zeitraum zwischen der Reizapplikation und dem Beginn der iSP (Meyer et al., 1998). Die Auswertung erfolgte ebenfalls anhand der rektifizierten und gemittelten iSP-Daten beider Hemisphären. Dazu setzte ich einen Cursor auf das durch den Reiz verursachte Artefakt der EMG-Aufzeichnung (80 ms nach Beginn der EMG-Aufzeichnung) und einen zweiten auf den Beginn der iSP. Die zeitliche Differenz zwischen diesen zwei Cursors ergab die iSP-Latenz.

2. 3.4 Vergleich der Reizintensitäten

Der explorative Vergleich der Reizintensitäten beider Gruppen erfolgte anhand der Intensitäten, die zum Auslösen eines MEPs von 1.5 mV (IHI, konditionierender Reiz, achtförmige Spule) und 1.0 mV (IHI, Testreiz, runde Spule) benötigt wurden, sowie die Intensität, die zum Auslösen eines MEPs von 2,5 mV (iSP, achtförmige Spule) bei tonischer Vorinnervation des Muskels aufgebracht wurde.

2. 4 Statistische Auswertung

Zur statistischen Auswertung der gesamten Untersuchungen wurden Varianzanalysen mit Hilfe eines „ANOVA für wiederholte Messungen“ (engl.: repeated-measures ANOVA (analysis of variance)) durchgeführt. Die ANOVA für wiederholte Messungen berechnet Datensätze, bei deren Erhebung mehrere Beobachtungen eines Probanden vorgenommen werden, wie z.B. mehrere Intervalle bei der Messung der interhemisphärischen Inhibition. Die Varianzanalysen sind Erweiterungen des einfachen t-Tests, der bei Vorhandensein mehrerer Einflussfaktoren den Anteil der einzelnen Faktoren an der Varianz der Daten nicht mehr ohne weiteres errechnen kann.

Definitionsgemäß verwendet man Varianzanalysen, um Varianzen und Prüfgrößen zu berechnen, die Aufschlüsse über die in den Daten steckenden Gesetzmäßigkeiten geben. Die Varianz einer oder mehrerer Zielvariable(n) wird dabei durch den Einfluss einer oder mehrerer Einflussvariablen (Faktoren) erklärt.

Je nachdem, ob nur ein Faktor oder mehrere Faktoren vorliegen, unterscheidet man zwischen einfaktorieller (einfacher) und mehrfaktorieller (multipler) Varianzanalyse.

Interhemisphärische Inhibition

Zur statistischen Auswertung der Untersuchung der IHI wurden ANOVAs mit Messwiederholung durchgeführt.

Um zu prüfen, ob es einen Gruppenunterschied hinsichtlich der Inhibition der MEP-Amplitude in Ruhe gibt, wurde eine 2x2x8 ANOVA mit Messwiederholung mit dem

Zwischensubjekt-Faktor („between-subject-factor“) „Gruppe“ (Patienten- vs. Kontrollgruppe) und den gruppeninternen Faktoren („within-subject-factors“) „Hemisphäre“ (Unterschiede der rechten und linken Hemisphäre) und „Interstimulusinterval“ (Effekt der verschiedenen ISI (2 – 80 ms) auf MEP-Amplituden des Testreizes) gerechnet. Post hoc wurde ein potentieller Gruppenunterschied mit t-Test für unabhängige Stichproben getestet.

Um zu prüfen, ob sich ein Gruppenunterschied hinsichtlich der Inhibition der MEP-Amplitude unter Voraktivierung zeigt, wurde dieselbe Statistik gerechnet, wie bei der interhemisphärischen Inhibition ohne Voranspannung.

Demzufolge wurde für die Analyse der IHI für die Bedingungen Ruhe und Voranspannung zwei 2x2x8 ANOVAs mit Messwiederholung gerechnet.

iSP

Um zu prüfen ob die Gruppen Unterschiede der Dauer und der Latenz der ipsilateralen Silent Period aufweisen, wurde jeweils eine repeated-measures ANOVA mit dem Zwischengruppen-Faktor „Gruppe“ (Patienten vs. Kontrollen) und der gruppeninterne Faktor „Hemisphäre“ (links vs.rechts) durchgeführt.

Reizintensitäten

Zur statistische Analyse der Reizintensitäten wurden der Zwischensubjektfaktor „Gruppe“ (Patienten vs. Kontrollen) und die gruppeninternen Faktoren „Hemisphere“ (links vs. rechts) und „Aufgabe“ (Unterschiede der MEP-Amplituden 1.0mV, 1.5mV und 2.5mV (bei voraktiviertem ADM)) einbezogen. Daraus ergab sich eine 2x2x3 ANOVA mit Messwiederholung (repeated-measures ANOVA). Die Berechnungen sollten zeigen, inwieweit die Stotternden eine andere Reizschwelle aufweisen, als flüssig Sprechende.

In die ANOVAs floss je Bedingung der Mittelwert jedes Teilnehmers ein. Es war ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ gefordert. Im Falle eines signifikanten Effektes schloss sich ein Post-hoc-Vergleich mittels Student's t-Test an, bei dem die einzelnen Bedingungen zur Berechnung von Einzelkontrasten paarweise miteinander verglichen wurden.

3 Ergebnisse

3. 1 Verträglichkeit der TMS

Einige Patienten und Probanden der Studie beklagten während oder nach den Untersuchungen folgende Nebenwirkungen:

- leichte Müdigkeit,
- leichte Kopfschmerzen. Sie traten bei Patienten auf, die eine besonders hohe Reizintensität tolerieren mussten,
- gelegentliches Zucken der distalen Beine und Füße während der Suche des optimalen Reizortes; diese traten bei zwei jungen Probanden auf, die auf hoher Leistungsebene Fußball spielen,
- Zucken der Gesichtsmuskulatur ipsilateral zur Reizapplikation des Testreizes durch die runde Spule, v.a. im lateralen Augen- und Nasenbereich.

3. 2 Sprechmotorische Analysen

Die sprechmotorischen Analysen wurden von der Logopädin Nicole Neef berechnet.

Es wurden mehr stottertypische Unflüssigkeiten bei den Teilnehmern der Patientengruppe verzeichnet, als bei denen der Kontrollgruppe (siehe unten). Ein ungepaarter t-Test zeigte eine deutliche Signifikanz ($p < 0.001$) (siehe Abbildung 3. 1).

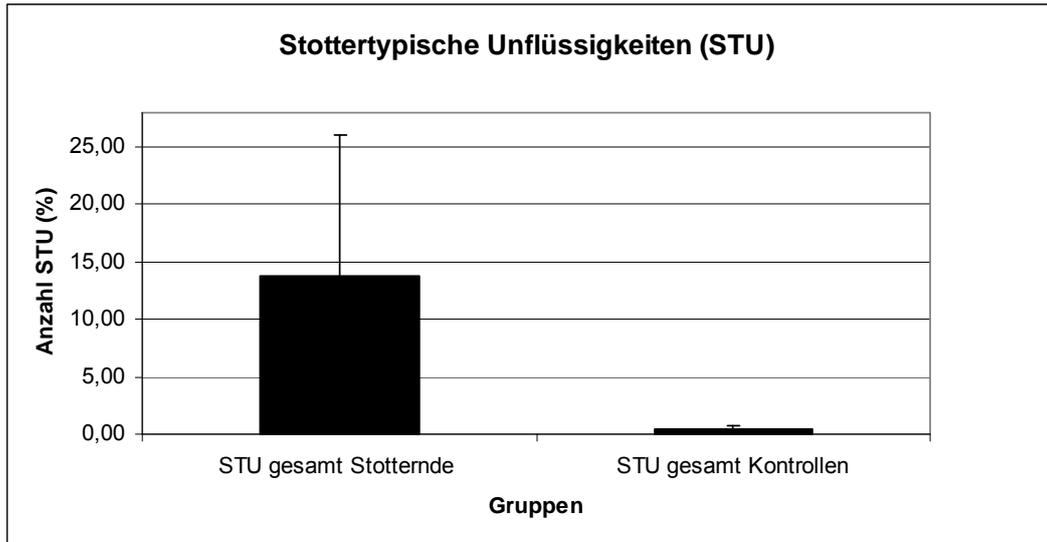


Abbildung 3. 1:

Darstellung der Anzahl von stottertypischen Unflüssigkeiten (STU) bei Stotternden (links) und flüssig Sprechenden (rechts). Die stotternden Probanden wiesen weitaus mehr STUs auf, als die flüssig Sprechenden.

3. 2.1 Patienten

Die Patienten zeigten die Hauptsymptome des Stotterns. Anhand der sprechmotorischen Analysen wurde ein Mittelwert von 13.72 % (SD=12.30) stottertypische Unflüssigkeiten bei den Patienten ermittelt. Diese Unflüssigkeiten traten zu 14.28% (SD=16) beim Lesen und zu 13.17% (SD=10.85) bei spontanem Sprechen auf. Begleitbewegungen und Geräusche während des Sprechens wurden zu 6.87 % (SD=3.7) beobachtet.

Die Stotterschwere wurde bei drei Patienten als sehr leicht, bei drei Patienten als leicht, bei zwei Patienten als mittelschwer, bei weiteren drei Patienten als schwer und bei vier Patienten als sehr schwer erkannt.

3. 2.2 Kontrollen

Die Probanden der Kontrollgruppe zeigten im Mittel 0.49% (SD=0,34) STUs bei den sprechmotorischen Analysen. Während des Lesens wurden 0.36% (SD=0.30) und beim freien Sprechen 0,61% (SD=0.49) STUs erfasst. Der Mittelwert sowie die individuelle Anzahl der STUs der Kontrollen lag weit unterhalb eines Wertes von 3%. Dieser wird von vielen Autoren als obere Normgrenze für das Vorhandensein von Stottern angegeben. Somit gehen wir davon aus, dass kein Teilnehmer der Kontrollgruppe stottert.

3. 3 Interhemisphärische Inhibition

Die Untersuchung der interhemisphärischen Inhibition sollte zeigen, welchen Einfluss der erste (konditionierende) Reiz auf die Amplitude des MEP des zweiten (Test-) Reizes, bei Applizierung in verschiedenen zeitlichen ISI, ausübt.

Das Verhalten des konditionierten Testreizes bei der Messung der interhemisphärischen Inhibition ist in Abbildung 3. 2 anhand der Untersuchung eines Patienten dargestellt.

Die angestrebte Größe des MEP, das durch den Testreiz allein im kontralateralen ADM erzeugt wurde, betrug 1 mV für jede Gruppe und für jede Hemisphäre (1. Reihe in Abb. 3. 2). Wurde jedoch ein konditionierender Reiz 8, 10, 20 oder 50 ms vor dem Testreiz appliziert, war die Größe des MEP, das durch den Testreiz ausgelöst wurde, reduziert (Reihen 5-8). Kürzere und längere ISI zeigten keinen ausgeprägten Effekt auf das Testreiz-MEP (Reihen 2-4 und 9).

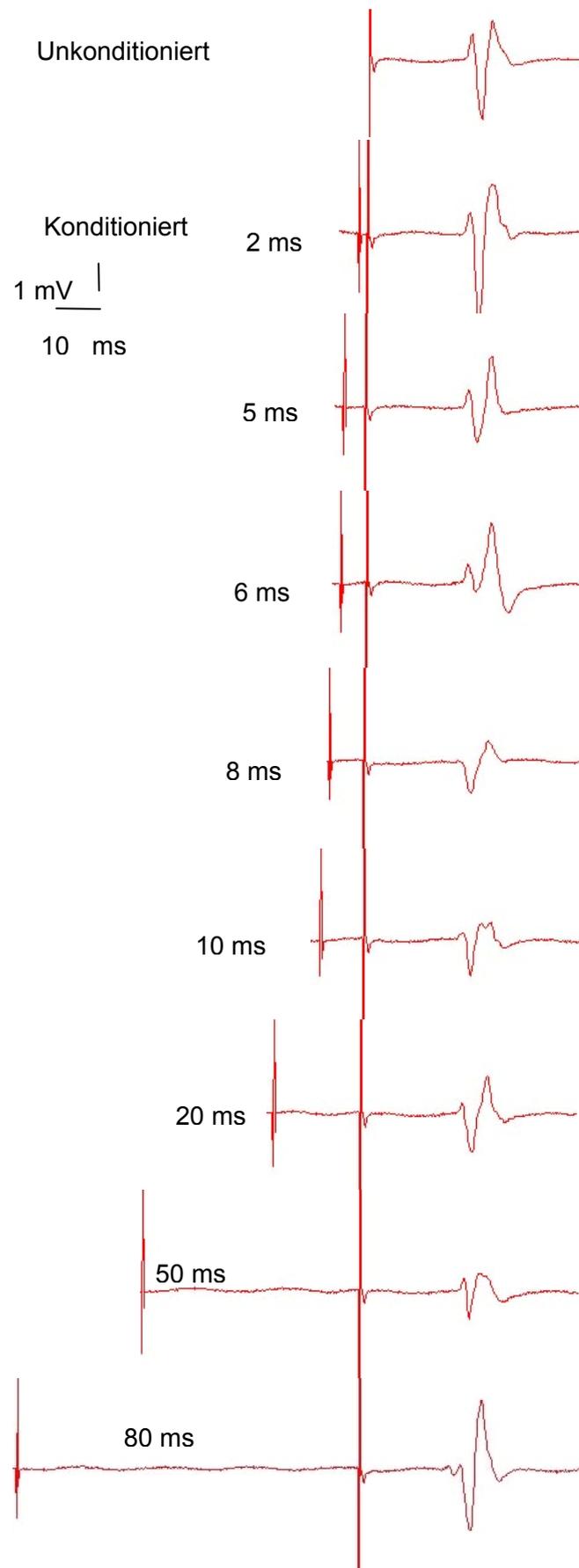


Abbildung 3. 2:

Die Abbildung stellt MEPs des linken ADM eines Patienten dar. Das erste MEP ist die Antwort auf einen Testreiz allein. Die acht folgenden MEPs illustrieren die Effekte konditionierender Reize, die 2, 5, 6, 8, 10, 20, 50 und 80 ms vor dem Testreiz über der kontralateralen Hemisphäre appliziert wurden. Dabei ist eine ausgeprägte Reduzierung der konditionierten Testreiz MEPs mit den ISI 8, 10, 20 und 50 ms zu erkennen.

Die Graphik ist auf den Testreiz ausgerichtet.

Um eine allgemeine Aussage über das Inhibitionsverhalten aller Probanden machen zu können, beobachteten wir die Mittelwerte des Testreiz-MEPs und der konditionierten Testreiz-MEPs (Abbildungen 3. 2 und 3. 3).

Im Folgenden stelle ich die Haupteffekte (Gruppe, Hemisphäre und Interstimulusintervall) dar.

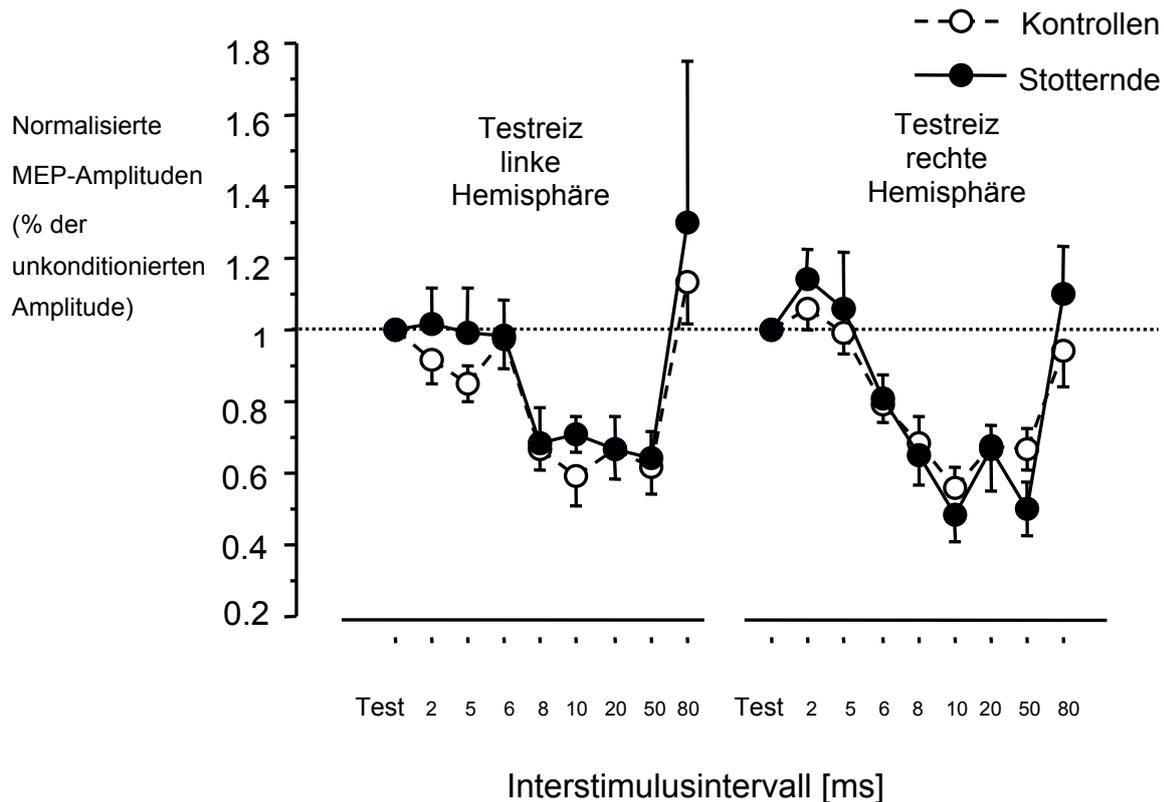


Abbildung 3. 3:

Interhemisphärische Inhibition der linken und rechten Hemisphäre bei verschiedenen ISI (ms) anhand der zum Testreiz kontralateralen MEP-Amplituden (%).

Die links stehenden Kurven stellen die Inhibition des Testreizes dar, der über der linken Hemisphäre appliziert wurde; die rechten Kurven zeigen die Inhibition des über der rechten Hemisphäre abgegebenen Testreizes. Die schwarze Kurve repräsentiert die MEP-Amplituden der 20 Testreize allein und der 80 konditionierten Testreize (10 x 8 Konditionen) der 15 Patienten. Die weiße Kurve enthält die gleichen Daten der 15 Probanden der Kontrollgruppe. Die konditionierten MEPs sind in Prozent des unconditionierten Testreizes angegeben, der mit 1 festgelegt wurde.

3. 3.1 Interhemisphärische Inhibition: Gruppenvergleich

Die ANOVA ergab keinen signifikanten Effekt der Gruppe ($F(1,28)=0.25$, $p=0.62$).

Wie anhand des Kurvenverlaufes in Abbildung 3. 3 abzulesen ist, erfolgte die Inhibition des Testreizes durch den konditionierenden Reiz in den acht ISI der Patientengruppe (schwarze Kreise) nahezu parallel zu der der Kontrollgruppe (helle Kreise).

3. 3.2 Interhemisphärische Inhibition: Hemisphärenvergleich

Ein Haupteffekt der Hemisphere ergab sich nicht ($F(1,28)=0.64$, $p=0.43$).

Allerdings fanden sich bei genauer Betrachtung der kurzen Intervalle subtile Unterschiede. Wurde der konditionierende Reiz über der dominanten (linken) Hemisphäre appliziert, erzeugte dieser eine Inhibition des Testreizes (über rechter Hemisphäre abgegeben) schon bei einem ISI von 6 ms (Abbildung 3. 3, rechte Kurven). Demgegenüber führte die Applizierung des konditionierenden Reizes über der nicht dominanten Hemisphäre (rechts) erst bei einem ISI von 8 ms zu einer Inhibierung des Testreizes (links) (Abbildung 3. 3, linke Kurven).

Es wurde post hoc ein ungepaarter t-Test für das ISI von 6 ms beider Gruppen durchgeführt, der eine Signifikanz von $p=0.020$ ergab.

Anova zeigte keine Interaktion im Inhibitionsverhalten beider Gruppen und der Hemisphären ($F(1, 28)=0.47$, $p=0.50$); ebenfalls bestand keine Interaktion zwischen Hemisphäre und Intervall ($F(8,224)=1.77$, $p=0.085$).

3. 3.3 Interhemisphärische Inhibition: Intervall

Eine detaillierte Beobachtung der Auswirkung des konditionierenden Reizes auf den Testreiz im Hinblick auf Unterschiede der Intervalle zeigte einen signifikanten Effekt des Interstimulusintervalls ($F(8, 224)=13.73$, $p<0.0001$) (siehe dazu Abbildung 3. 2 und 3. 3). Eine deutliche Inhibierung des konditionierten Testreizes stellte sich bei allen Patienten und Probanden bei den ISI 8, 10, 20 und 50 ms ein.

IHI linke Hemisphäre Ruhe	8ms	10ms	20ms	50ms
Kontrollen				
MW (mV)	0,67	0,6	0,66	0,62
SD	0,25	0,34	0,3	0,28
Patienten				
MW(mV)	0,69	0,71	0,67	0,64
SD	0,38	0,19	0,36	0,3
IHI rechte Hemisphäre Ruhe	8ms	10ms	20ms	50ms
Kontrollen				
MW (mV)	0,68	0,56	0,68	0,67
SD	0,28	0,22	0,21	0,23
Patienten				
MW (mV)	0,65	0,53	0,66	0,52
SD	0,3	0,34	0,44	0,28

Tabelle 3. 1:

Konditionierte MEP Amplituden in mV der ISI 8, 10, 20 und 50 ms, die bei der Messung der IHI in Ruhe ermittelt wurden. Die Daten sind normalisiert. Das bedeutet: da wir alle Daten auf den Mittelwert des unkonditionierten Testreizes normiert haben, wurde dieser selbst 1.

Der obere Tabellenanteil zeigt die Daten der linken Hemisphäre der Patienten und Probanden auf und der unten stehende Tabellenanteil die der rechten Hemisphäre.

Zusammenfassend für beide Hemisphären kann gesagt werden, dass die Haupteffekte in den Intervallen 8, 10, 20 und 50 ms erschienen. Bei kürzeren und längeren Intervallen war kein signifikanter aber trotzdem deutlicher Effekt zu verzeichnen.

Interessant ist der große Unterschied beider Hemisphären im Intervall von 6 ms.

3. 4 Interhemisphärische Inhibition mit Voraktivierung

Die IHI mit Voraktivierung des zum konditionierenden Reiz kontralateralen Muskels zeigte keine signifikanten Unterschiede beider Gruppen ($F(1,6)=0.13$, $p=0.74$), wie auch die IHI in Ruhe. ANOVA erkannte zudem keinen Effekt der Hemisphären ($F(1,6)=1.18$, $p=0.32$). Es bestand jedoch, ebenso wie bei derselben Untersuchung in Ruhe, ein Effekt hinsichtlich des Intervalls ($F(5,30)=2.8$, $p=0.035$) (Siehe dazu Abbildung 3. 4). Interaktionen traten nicht auf.

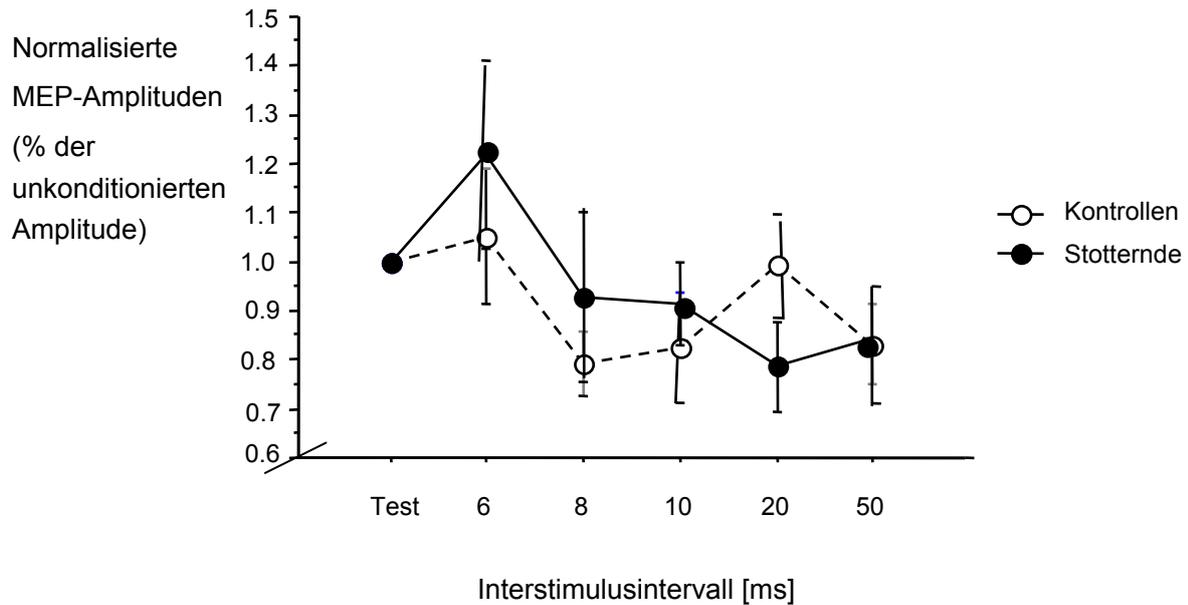


Abbildung 3. 4:

Interhemisphärische Inhibition bei Vorinnervation des zum konditionierenden Reiz kontralateralen ADM. Die Kurven repräsentieren die gemittelten und normalisierten Daten der 20 unconditionierten und 50 konditionierten Testreize (5 ISI x 10) der Patienten- (schwarze Kurve) und Kontrollgruppe (weiße Kurve) beider Hemisphären.

Das Ausmaß an Inhibition bei Voraktivierung stellte sich im Mittel geringer dar, als bei der Messung der IHI in Ruhe. ANOVA wertete diese Beobachtung als signifikant über beide Gruppen (Effekt des ISI, $F(5, 30)=6.76$, $p=0.0002$). Ein Effekt der Gruppen fand sich dabei nicht ($F(1,6)=0.41$, $p=0.54$).

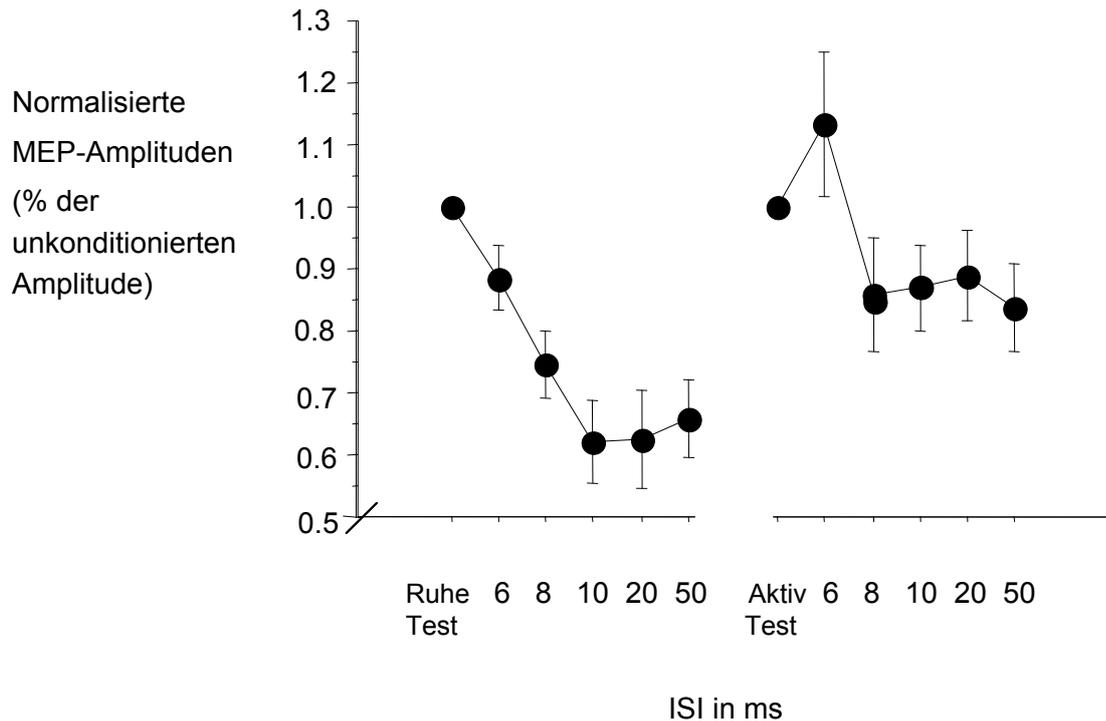


Abbildung 3. 5:

Interhemisphärische Inhibition bei Vorinnervation des zum konditionierenden Reiz kontralateralen ADM. Die Kurve veranschaulicht die gemittelten und normalisierten Daten der unconditionierten und konditionierten Testreize in Ruhe (links) und unter Voranspannung (rechts) beider Gruppen, Werte der Untersuchungen beider Hemisphären gepoolt.

Zum Vergleich der Ergebnisse der Messung der IHI in Ruhe und mit Voraktivierung sind in Tabelle 3. 2 die konditionierten MEP Amplituden der IHI mit Voraktivierung in mV der ISI 8, 10, 20 und 50 ms dargestellt. Siehe dazu auch Tabelle 3. 1, die die Daten in Ruhe darstellt.

IHI mi VI linke + rechte Hemisphäre	6ms	8ms	10ms	20ms	50ms
Kontrollen					
MW (mV)	1,05	0,79	0,82	0,99	0,83
SD	0,39	0,18	0,31	0,3	0,23
Patienten					
MW (mV)	1,22	0,93	0,91	0,79	0,84
SD	0,54	0,49	0,24	0,26	0,35

Tabelle 3. 2:

Konditionierte MEP Amplituden in mV der ISI 8, 10, 20 und 50 ms, die bei der Messung der IHI mit Voraktivierung ermittelt wurden. Die Daten sind normalisiert.

In der oberen Tabellenhälfte sind die Daten beider Hemisphären der Probanden und unten die Daten der Patienten abgebildet.

3. 5 Ipsilaterale Silent Period

iSP-Dauer:

Es ergab sich ein geringer Unterschied in der Dauer der iSP beider Gruppen. Wie die Abbildung 3. 5 demonstriert, wies die Kontrollgruppe (weiß) gegenüber der Patientengruppe (schwarz) eine tendentiell längere iSP-Dauer auf, die jedoch von ANOVA nicht als signifikant gewertet wurde ($F(1,27)=0.85$, $p=0.37$).

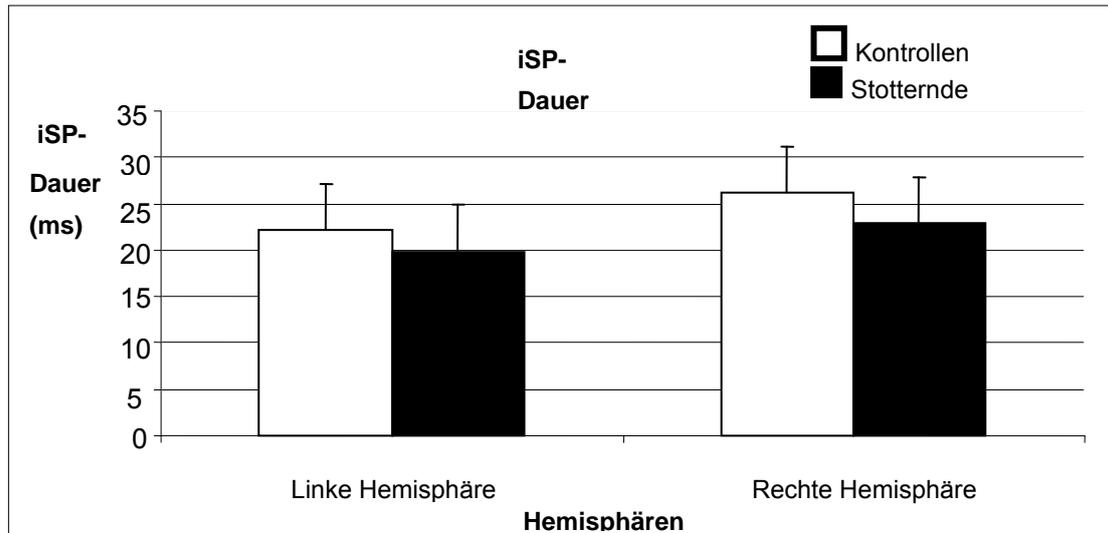


Abbildung 3. 6:

Dauer der ipsilateralen Silent Period in ms. Das linke Säulendiagramm beschreibt die iSP, die durch Reizapplikation über der linken Hemisphäre (LH) entstand. Das rechte Balkendiagramm gibt die Dauer der iSP an, die durch Reizapplikation über der rechten Hemisphäre (RH) bedingt ist. Die Kontrollgruppe ist in weiß und die Patientengruppe in schwarz dargestellt.

Die Kontrollgruppe zeigte einen Mittelwert der iSP-Dauer beider Hemisphären von 24.18 ms (SD=11.21), für die Patientengruppe ergab sich ein Mittelwert von 21.39 ms (SD=9.17).

Dauer iSP (ms)	Linke Hemisphäre	Rechte Hemisphäre	MW linke + rechte Hemisphäre
Kontrollen			
MW	22,14	26,21	24,18
SD	10,98	11,47	11,21
Patienten			
MW	19,84	22,93	21,39
SD	7,56	10,57	9,17

Tabelle 3. 3:

Mittelwerte der iSP-Dauer in Millisekunden der Kontrollen (oben) und der Patienten (unten) der linken Hemisphäre (linke Spalte) und der rechten Hemisphäre (mittlere Spalte) sowie den Mittelwert der linken und rechten Hemisphäre (rechte Spalte). Standardabweichungen sind ebenfalls angegeben.

Eine leichte Differenz in der Dauer der iSP bestand zudem zwischen der linken und der rechten Hemisphäre. So war die iSP-Dauer beider Gruppen verlängert, wenn der Reiz über der rechten Hemisphäre appliziert wurde. Eine Signifikanz diesbezüglich bestand jedoch nicht ($F(1,27)=2.54$, $p=0.12$) (Abbildung 3. 6).

iSP-Latenz:

Die Auswertung der iSP-Latenzen hingegen ergab ein signifikantes Ergebnis.

Die iSP-Latenz zeigte sich leicht verlängert in der Patientengruppe (42 ms; SD=13,59) gegenüber der Kontrollgruppe (36,07 ms; SD= 11,76) bei Reizapplizierung über der linken Hemisphäre. Wurde jedoch die rechte Hemisphäre gereizt, stellte sich eine kürzere Latenz in der Patientengruppe (34,27 ms; SD=13,56) ein, wohingegen sich für die Kontrollgruppe eine längere iSP-Latenz (48 ms; SD=15,68) ergab (siehe dazu Tabelle 3.4 und Abbildung 3. 7).

Die von uns beobachtete rechts zu links Differenz in der Patientengruppe betrug 7.7 ms.

In der Kontrollgruppe bestand eine umgekehrte Differenz, also links zu rechts, von 11.93 ms.

Latenz iSP (ms)	Linke Hemisphäre	Rechte Hemisphäre	MW linke + rechte Hemisphäre
Kontrollen			
MW	36,07	48,0	42,04
SD	11,76	15,68	14,89
Patienten			
MW	42	34,27	38,13
SD	13,59	13,56	13,91

Tabelle 3. 4:

Mittelwerte in ms und Standardabweichungen der iSP-Latenz der Kontroll- (oben) und der Patientengruppe (unten). Es sind die Daten der linken (linke Spalte) und rechten Hemisphäre (mittlere Spalte) sowie die Mittelwerte beider Hemisphären (rechte Spalte) angegeben.

ANOVA erkannte somit eine signifikante Interaktion zwischen Hemisphäre und Gruppe ($F(1,27)=8.5$, $p=0.0071$). Das bedeutet, dass sich ein reziprokes Verhalten der iSP-Latenzen beider Gruppen bei Reizapplikation der zwei Hemisphären einstellte (siehe dazu Abbildung 3. 7).

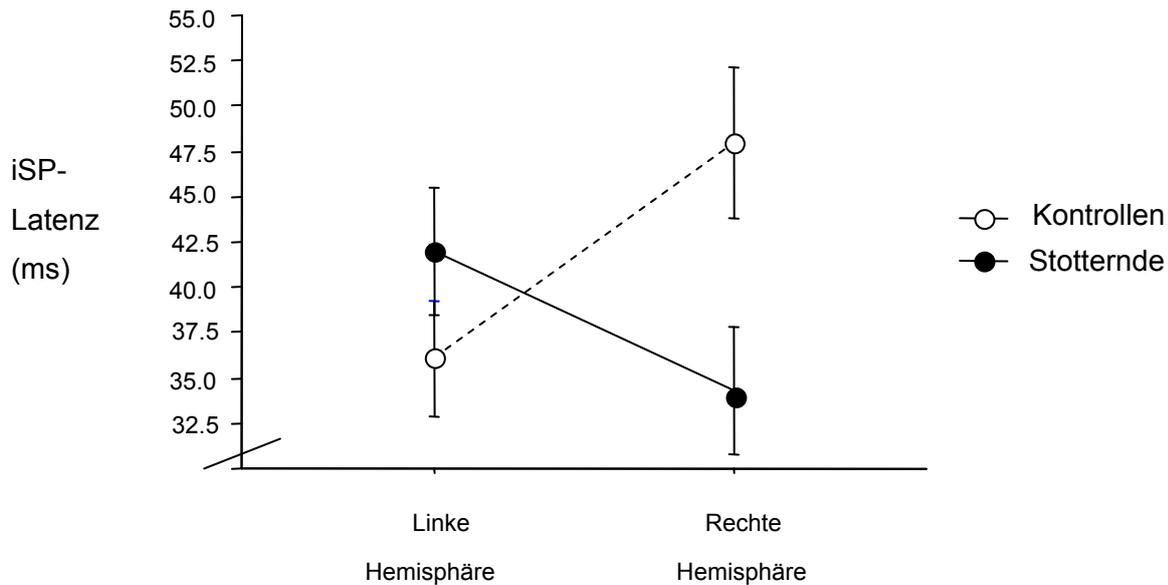


Abbildung 3. 7:

Mittelwerte der iSP-Latenzen in ms der 15 Kontroll- (weiße Kurve) und 15 stotternden Probanden (schwarze Kurve). Die linken Punkte repräsentieren die Werte bei Reizapplizierung über der linken Hemisphäre und die rechten Daten stellen Werte bei Reizung der rechten Hemisphäre dar.

Ein signifikanter Haupteffekt „Gruppe“ ($F(1,27)=1.04$, $p=0.32$) oder „Hemisphäre“ ($F(1,27)=0.39$, $p=0.54$) wurde dagegen durch ANOVA nicht erkannt.

3. 6 Vergleich der Reizintensitäten

Um Unterschiede der Erregbarkeit des Motorkortex in beiden Gruppen zu untersuchen, habe ich die Reizintensitäten der Messungen der IHI (1,0 mV, 1,5 mV) und der iSP (2,5 mV aktiv) verglichen.

Eine explorative ANOVA über alle Intensitäten und unterschiedlichen Innervationsstufen hinweg erkannte einen signifikanten Unterschied bezüglich dieser verschiedenen Reizintensitäten ($F(2,56)=143.4$, $p< 0.0001$).

Die Beobachtung der verschiedenen Reizintensitäten aller Teilnehmer zeigte, dass (a) zum Auslösen des 1,0 mV MEP mit der runden Spule die größte Reizstärke aufgebracht werden musste (MW aller Teilnehmer, d.h. Patienten und Kontrollen zusammengefasst: 50,93%, SD=10,36), (b) eine mittlere Reizintensität nötig war, um ein 1,5 mV MEP mit der achtförmigen Spule zu generieren (MW aller Teilnehmer: 41,95%, SD=8,32) und (c) zur Generierung eines 2,5 mV MEP mit der achtförmigen Spule unter tonischer Voranspannung die niedrigste Intensität (MW aller Teilnehmer: 33,25%, SD=6,68) benötigt wurde (Abbildung 3. 7; Mittelwerte siehe auch Tabellen 3. 5).

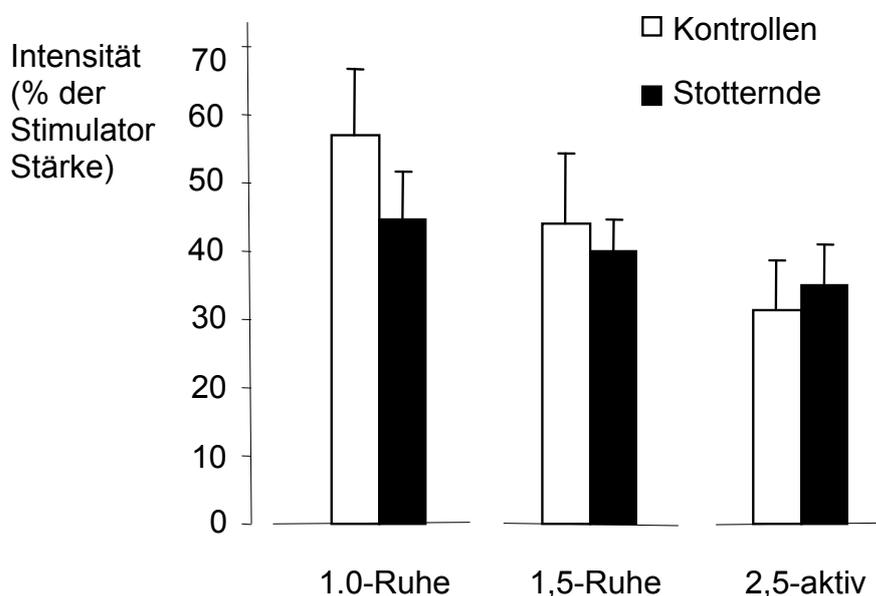


Abbildung 3. 8:

Vergleich der Patienten- und Kontrollgruppe bezüglich der 1,5 mV und 1,0 mV Reizintensitäten, sowie der Reizintensität zum Auslösen eines 2,5 mV MEP bei tonischer Voraktivierung desselben Muskels.

Die Abbildung stellt die Mittelwerte des linken und rechten ADM der 15 Patienten (schwarz) und 15 Probanden (weiß) der Kontrollgruppe dar.

Die Zeichnung dient der Unterscheidung zwischen der Kontroll- und Patientengruppe bezüglich der drei Reizintensitäten. Es soll kein Zusammenhang zwischen den einzelnen Reizintensitäten hergestellt werden. Dies ist nicht möglich, da die Intensitäten durch verschiedene Spulen ausgelöst wurden und die zwei rechten Balken zusätzlich eine Vorinnervation beinhalten (2.5 aktiv).

Die Reizintensitäten wurden hinsichtlich möglicher Gruppenunterschiede und Hemisphärendifferenzen verglichen.

Der Vergleich der Reizintensitäten beider Gruppen erbrachte keine signifikanten Unterschiede ($F(1,28)=3.19$, $p=0.085$). Allerdings zeigte sich eine Interaktion zwischen Gruppe und Aufgabe ($F(2,56)=28,98$ $p<0.0001$) bedingt durch eine höhere Intensität bei Stotternden unter der Bedingung der Voraktivierung und eine niedrigere Intensität in Ruhe. Dies deutet auf Unterschiede im Rekrutierungsverhalten hin.

Eine detaillierte Beobachtung des Vergleiches der Intensitäten ergab:

MW linke + rechte Hemisphäre	1 mV	1,5 mV	2,5 mV aktiv
Kontrollen			
MW	57,1	44,03	31,47
SD	9,61	10,42	7,09
Patienten			
MW	44,77	39,87	35,03
SD	6,88	4,83	5,81

Tabelle 3. 5:

Mittelwerte der Stimulusintensitäten in %, die zum Auslösen eines 1.0 mV MEP (runde Spule), 1,5 mV MEP (achtförmige Spule) und eines 2,5 mV MEP unter tonischer Voranspannung (achtförmige Spule) in der Kontrollgruppe (oben) und Patientengruppe (unten) für beide Hemisphären aufgewendet wurden. Die Daten entsprechen den Mittelwerten der rechten und linken Hemisphäre. Die Standardabweichungen sind ebenfalls angegeben.

4 Diskussion

4. 1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die vorliegende Studie untersuchte zum ersten Mal die interhemisphärische Inhibition bei Patienten mit chronisch idiopathischem Stottern.

Die angewendeten Messprotokolle hatten zum Ziel, Unterschiede in der funktionellen Konnektivität zwischen dem links- und rechtshemisphärischen primärmotorischen Kortex zu identifizieren. Anhand der Messungen der interhemisphärischen Inhibition und ipsilateralen Silent Period konnte die Funktion der die Motorkortizes verbindenden Balkenfasern neurophysiologisch untersucht werden.

Die Inhibition des kontralateralen motorischen Kortex konnte mit Hilfe der Messung der IHI, der IHI unter Voranspannung und iSP-Dauer sowie iSP-Latenz bei allen stotternden und flüssig sprechenden Probanden nachgewiesen werden.

Die vorliegenden Ergebnisse weisen darauf hin, dass das Inhibitionsverhalten zwischen den primärmotorischen Arealen bei Stotternden gegenüber nicht Stotternden nicht wesentlich verändert ist. Diese Erkenntnis ist einheitlich mit der Beobachtung der normalen intrakortikalen Inhibition, die von Sommer et al. (2003) beschrieben wurde.

Ebenfalls ergab der Vergleich der Reizintensitäten in der Patienten- und Kontrollgruppe keine signifikanten Unterschiede bezüglich der kortikalen Exzitabilität beider Gruppen.

Allerdings zeichnete sich eine verkürzte iSP-Latenz der Patienten- gegenüber der Kontrollgruppe über der rechten Hemisphäre ab. Dies könnte auf eine strukturelle Veränderung im Bereich der rechten Hemisphäre bei Stotternden hindeuten.

4. 2 Transkallosale Inhibition bei Stotternden: Datennahe Diskussion

Interhemisphärische Inhibition

Anhand der Ergebnisse, die vorangegangene Untersuchungen der IHI und iSP bei gesunden Rechtshändern ergeben haben, bekommt man Auskunft darüber, inwieweit die transkallosale Inhibition bei Patienten mit zerebralen Erkrankungen verändert ist.

Es wird allgemein angenommen, dass die IHI und die iSP transkallosal vermittelt werden. Es ist jedoch nicht endgültig geklärt, ob beide Untersuchungsformen denselben Hemmmechanismus repräsentieren. Wir vermuteten, dass bei Stotternden die rechte Hemisphäre von der linken weniger stark inhibiert werden würde.

Die Überlegungen zu der vorliegenden Studie basierten auf Beobachtungen von Fox et al. (1996, 2000), die eine weniger ausgeprägte linkshemisphärische Dominanz bezüglich zerebraler motorischer und prämotorischer Areale bei Stotternden gegenüber flüssig Sprechenden nachgewiesen haben. Darauf basierend könnten strukturelle oder funktionelle Veränderungen motorischer bzw. prämotorischer Areale zu einer Änderung der Erregung und Hemmung homologer kontralateraler Sprachareale führen, welche die Ursache der veränderten Dominanzverhältnisse darstellen.

In vorangegangenen Studien zeigte sich das Ausmaß an Amplitudenreduzierung des Testreizes bei der Messung der IHI im Mittel bei einem Interstimulusintervall von 8 - 50 ms am größten (Ferber et al. 1992; Chen et al., 2003). In den eigenen Untersuchungen bestand die stärkste Hemmung in beiden Gruppen ebenso bei diesen Interstimulusintervallen. Es konnte jedoch keine verminderte Verbindung der Sprachareale über das Corpus callosum durch diese Studie gezeigt werden, da sich keine Inhibitionsminderung bei Stotternden gegenüber den Kontrollen zeigte. Ebenso wenig zeichnete sich bei der Messung der IHI eine verminderte Hemmung der rechten Hemisphäre durch die linke ab.

Da die Messung der transkallosalen Inhibition mittels TMS lediglich Auskunft über Verbindungen der primärmotorischen Areale geben kann, gingen wir von der Überlegung aus, dass die vermehrte rechtshemisphärische Aktivität von Spracharealen nicht ausschließlich auf veränderte Exzitabilität des primärmotorischer Kortex zurückzuführen ist.

Es wurde eine abweichende Lateralisierung der Sprachfunktion bei Stotternden vor allem auf motorischer und prämotorischer Ebene gesehen (Fox et al., 1996, 2000). Wir gehen davon aus, dass in der von uns untersuchten primärmotorischen Ebene keine unmittelbare Pathologie besteht.

IHI unter tonischer Voranspannung

Da das Sprechen ein aktiver Vorgang ist, vermuteten wir die Unterschiede zwischen den zwei Gruppen durch die Messung der IHI unter tonischer Voranspannung des zu untersuchenden Muskels besser herausstellen zu können.

Ridding et al. (2000), welche die IHI bei Musikern untersuchten, beschrieben eine stärkere Ausprägung des Unterschiedes der Inhibierbarkeit zwischen Musikern und Nichtmusikern bei Anwendung der Doppelreiztechnik mit der beschriebenen Voranspannung.

Die vorliegende Studie legte eine Verminderung der Hemmbarkeit mit einer Signifikanz über beide Gruppen dar. Eine Verdeutlichung von Gruppenunterschieden war nicht möglich. Die erweiterte Untersuchung der IHI unter tonischer Voranspannung ergab demnach keine zusätzlichen Erkenntnisse über das Inhibitionsverhalten der Stotternden über das Corpus callosum.

Eine verminderte Hemmbarkeit als Folge der Voranspannung wurde auch von Ridding et al. (2000) beschrieben. Somit unterstützt die von uns durchgeführte Messung der IHI unter Voranspannung deren Ergebnisse.

iSP

Dauer

Wie bereits angesprochen, erwarteten wir bei der Untersuchung der Stotternden eine verminderte Hemmung der rechten Hemisphäre durch die linke. Diese hätte eine mögliche Erklärung der Überaktivität der rechtshemisphärischen Hirnregion sein können, welche von Fox et al., (1996) in bildgebenden Studien gesehen wurde. Eine solche Seitendifferenz konnte bei der Messung der iSP-Dauer jedoch nicht dargestellt werden, da die Differenz beider Gruppen bezüglich der iSP-Dauer nicht als signifikant gewertet wurde.

Die Dauer der iSP beider Gruppen lag im Mittel ähnlich den Werten vorangegangener Studien von Ferbert et al. (1992), Chen et al. (2003) und Meyer et al. (1998).

Die Studie von Meyer et al. (1998) zeigte eine individuell sehr unterschiedliche Dauer der iSP. Es stellt sich daher die Frage, ob die kleine Gruppengröße Ursache für die nicht signifikante kürzere Dauer der iSP bei den Stotternden unserer Studie ist, anstatt einen Gruppenunterschied deutlich zu machen.

Latenz

Im Gegensatz zur Messung der iSP-Dauer, zeigten die Ergebnisse der iSP-Latenz einen signifikanten Unterschied beider Gruppen.

Es bestand eine Interaktion zwischen den zwei untersuchten Gruppen bezüglich der Hemisphären. Dies ist ein unerwartetes Ergebnis; in der Literatur ist die Latenz der ipsilateralen Silent Period im Gegensatz zu ihrer Dauer bislang nur selten beachtet worden. Die Latenz kann Informationen über interhemispherische und absteigende Faserverbindungen geben.

Die stark verkürzte Latenz der Patienten- gegenüber der Kontrollgruppe bei Reizapplikation über der rechten (nicht dominanten) Hemisphäre könnte auf eine Veränderung im Bereich der rechten Hemisphäre und der von dort absteigenden Bahnen hindeuten. Die rechtshemisphärische Überaktivität zerebraler und zerebellärer motorischer Systeme, die Fox et al. (1996) beschrieben haben bzw. die Vermehrung der weißen Substanz der rechten Hemisphere, die von Jäncke et al. (2004) gesehen wurde, könnten Ursachen dieses Gruppenunterschiedes sein. Demzufolge würde eine vermehrte Aktivität in einem zerebralen Bereich zu einer Latenzverkürzung der iSP führen.

Ein weiterer Hinweis für das Vorhandensein einer verkürzten Latenz bei vermehrter Hirnaktivität bzw. verstärkte Myelinisierung, ist die Beobachtung, dass bei Erwachsenen gegenüber Kindern eine verkürzte Latenz besteht (Garvey et al., 2003; Buchmann et al., 2006).

Garvey et al. (2003) vermuteten die iSP-Latenz spiegele eine Art interhemisphärischer Interaktion wider, die geschickte feinmotorische Bewegungen hervorruft. In denselben Zusammenhang passt die Beobachtung, dass sich diese Latenzverkürzung mit steigendem Alter bei Kindern mit ADHS nicht einstellt (Garvey et al., 2005). Im Gegensatz zu normal entwickelten Kindern, zeigen diese anhaltend eine grobe Fingerfertigkeit. Dies wird auf eine abweichende Entwicklung interhemisphärischer Interaktion zurückgeführt (Garvey et al., 2005).

Weiterhin beobachteten wir eine kürzere Latenz bei der Kontrollgruppe über der linken Hemisphäre. Die Probanden waren allesamt Rechtshänder, sodass die linke Hemisphäre die dominante und somit stärker aktive Hemisphäre für das untersuchte Areal darstellte.

Die Untersuchung gesunder Kinder und Erwachsener in der Arbeit von Garvey et al. (2003) verzeichnete jedoch eine kürzere Latenz in allen Altersklassen über der rechten Hemisphäre. Autoren, wie Jung et al. (2006) und Garvey et al. (2003) haben bei gesunden Probanden eine Latenzzeit verzeichnet, die im Mittel eher der von Stotternden entsprach. Somit kann nicht allein die Kürze der Latenz als eine pathophysiologische Besonderheit gewertet werden sondern ausschließlich die Interaktion der Latenz beider Gruppen bezüglich der Hemisphären.

Reizintensitäten

Der Vergleich der Reizintensitäten in der Patienten- und Kontrollgruppe ergab keine signifikanten Unterschiede bezüglich der kortikalen Exzitabilität beider Gruppen. Demnach unterstützt diese Studie nicht die Aussage von Sommer et al. (2003), dass Stotternde eine erhöhte motorische Schwelle aufweisen.

Möglicherweise sind die ausgeprägten interindividuellen Unterschiede der Exzitabilität (Sommer et al., 2003) mitverantwortlich dafür, dass die Ergebnisse sich widersprechen; der Grund ergibt sich vermutlich aus den kleinen Untersuchungsgruppen (unsere Studie: 15 Personen, Sommer et al. (2003): 18 Personen). Eine Untersuchung größerer Kollektive könnte Klarheit bringen.

Des Weiteren könnte die Differenz der Ergebnisse darin begründet sein, dass in der eigenen Studie die Reizintensitäten zur Produktion des Test-, des konditionierenden Reizes und des Reizes bei IHI unter VI verglichen wurde. Sommer et al. (2003) stellten jedoch die Ruhe- (RMT) und die aktive Schwelle (AMT) der Patienten und Kontrollen gegenüber. Ein Vergleich der beiden Studien ist unter Berücksichtigung dieser Tatsachen möglicherweise nicht aussagefähig.

Die motorische Schwelle ist nach Läsionen des kortikospinalen Traktes erhöht (z.B. bei amyotropher Lateralsklerose (de Carvalho et al., 2003) und nach kortikalen und subkortikalen Hirninfarkten vermindert (Traversa et al., 2000, Byrnes et al., 2001).

4. 2.1 Transkallosale Inhibition: Vergleich mit Literatur

Die Methodik der vorliegenden Untersuchungen baute auf den Erkenntnissen einiger Autoren auf, welche die Auswirkungen der interhemisphärischen Inhibition bei gesunden Probanden untersucht haben. Zu diesen Studien zählen die Arbeiten von Ferbert et al. (1992) und Chen et al. (2003), welche die interhemisphärische Inhibition auf verschiedene Weise prüften.

Eine weitere Studie über die intrakranielle Vermittlung der IHI und iSP, ist von Borojerdj et al. (1996) durchgeführt worden und steuerte ebenfalls einige Aspekte zur Planung dieser Studie bei.

Frühe Fazilitierung

Übereinstimmend mit Beobachtungen von Ferbert et al. (1992), Chen et al. (2003) und Boroojerdi et al. (1996) zeigten die Ergebnisse der IHI unserer Studie eine Inhibition der Testreiz MEPs bei den ISI 8-50 ms. Bei Applizierung des konditionierenden Reizes über der linken (dominanten) Hemisphäre verzeichneten wir eine frühe Fazilitierung bei dem ISI von 2 ms (und geringfügig auch bei 5 ms), die sich jedoch nicht signifikant darstellte. Dies wurde ebenso von Ferbert et al. (1992) beschrieben; die Fazilitierung war jedoch auch in seiner Arbeit nicht gut reproduzierbar.

Die kurzen IHI-Intervalle (bis 10 ms) unterscheiden sich von den Längeren (10-50 ms) dadurch, dass sie in keiner Beziehung zur iSP stehen und nicht durch GABAerge Medikamente beeinflussbar sind (Irlbacher et al., 2007).

Chen et al. (2003) registrierten keine frühe Fazilitierung. Als Begründung wurde angegeben, dass Hanajima et al. (2001) zur Produzierung einer Fazilitierung einen antero-posterioren Stromfluss des Testreizes im Kortex voraussetzten, sie in ihrer Studie jedoch einen antero-medialen Stromfluss produzierten. Daneben war auch die Ausrichtung des konditionierenden Reizes in Hanajimas Arbeit von Bedeutung. Dieser Stromfluss sollte eine latero-mediale Richtung haben, um eindeutig eine Fazilitierung auszulösen (Hanajima et al., 2001).

Der Testreiz verursachte in der vorliegenden Studie einen postero-anterioren Stromfluss im Kortex. Der konditionierende Reiz war bei den meisten Teilnehmern latero-medial ausgerichtet. Da die optimale Position der Testreizapplikation bei einigen Teilnehmern sehr medial lag musste die Spule des konditionierenden Reizes in leicht antero-posteriorer Ausrichtung (Stromfluss postero-anterior) positioniert werden. Da Chen et al. (2003) jedoch gezeigt haben, dass die Spulenausrichtung des konditionierenden Reizes keinen signifikanten Effekt auf die IHI ausübt, sollten dadurch keine Unterschiede der uns wichtigen Ergebnisse verursacht worden sein.

Erklärungsmöglichkeiten für die inkonstante Fazilitierung in der vorliegenden Studie lagen demnach einerseits in einer nicht streng einheitlichen Positionierung des konditionierenden Reizes; andererseits erzeugte der Testreiz einen umgekehrten Stromfluss als in der Studie von Hanajima et al. (2001) gefordert war. Die Erhebung der frühen Fazilitierung war nicht Ziel dieser Arbeit und wurde toleriert.

Hemisphärendifferenz

Es zeigte sich eine Hemisphärendifferenz im Inhibitionsverhalten, die in der Patienten- und in der Kontrollgruppe eindeutig nachweisbar war. Wurde der konditionierende Reiz über der dominanten (linken) Hemisphäre appliziert, war eine Hemmung schon bei einem Interstimulusintervall von 6 ms zu verzeichnen, welches bei Konditionierung der anderen Hemisphäre nicht bestand. Diese Ergebnisse sind einheitlich mit Messungen von Bäumer et al. (2007).

Netz et al. (1995) beschrieben ebenfalls das Ausmaß der transkallosalen Inhibition bei Rechtshändern als stärker prominent, wenn der konditionierende Reiz über der dominanten Hemisphäre und der Testreiz über der nicht-dominanten Hemisphäre abgegeben wurde. Die Autoren begründeten die Ergebnisse damit, dass neben der Sprachdominanz einer Hemisphäre auch eine motorische Dominanz besteht. Diese wird ausgedrückt durch eine vermehrte Hemmung der rechten Hemisphäre durch die linke, verursacht durch eine asymmetrische Entwicklung der Inhibitionsfähigkeit der Hemisphären.

4. 3 Transkallosale Inhibition bei Stotternden: Datenferne Diskussion

Entwicklungsstörung des Corpus callosum

Wir vermuteten, eine Störung der Ausbildung und Myelinisierung der Axone des Corpus callosum während der Sprachentwicklung könnte eine Störung der Abstimmung der Sprachareale beider Hemisphären zur Folge haben. Diese Pathologie wäre möglicherweise ursächlich für die Entstehung des Stotterns.

Analog zu dieser Überlegung beobachteten Studien, dass in anderen Gebieten des Gehirns bei Stotternden die weiße Substanz verändert ist. Jäncke et al. (2004) zeigten anhand einer MRT-Studie, dass erwachsene Stotternde eine vermehrte Dichte der weißen Substanz der rechten Hemisphäre gegenüber gesunden Kontrollen aufweisen. Genauer betrachtet war der Gyrus temporalis superior (inklusive Planum temporale), der Gyrus frontalis inferior, der Gyrus praecentralis nahe der Representationsorte der Gesichts- und Mundregion und der Gyrus frontalis anterior betroffen. Zudem zeigten die Stotternden keine linksgerichtete

Asymmetrie der weißen Substanz im Bereich des auditorischen Kortex, welche jedoch bei den Kontrollen deutlich zu erkennen war. Auf dieser Grundlage versuchten wir ebenfalls Unterschiede der weißen Substanz des Corpus callosum darzustellen.

In einer fMRI Studie von Gaillard et al. (2000) wiesen gesunde Kinder bei einer Sprachgenerierungsaufgabe ein größeres Ausmaß an Hirnaktivität (zu 60%) auf als Erwachsene. Auffällig war zudem, dass sie vermehrt die rechte Hemisphäre bei der Sprachproduktion aktivierten. Zieht man nun die Beobachtung mit ein, dass Kinder ebenfalls über ein nicht vollständig ausgebildetes Corpus callosum verfügen (Keshavan et al., 2002), kann man vermuten eine nicht vollständig entwickelte Sprache könnte mit einer vermehrten rechtshemisphärischen Aktivität der Sprachareale und einer verminderten Ausbildung des Corpus callosum in diesem Alter vergesellschaftet sein.

Studien lassen den Schluss zu, je asymmetrischer eine Region des Gehirns angelegt ist (wie z.B. die Sprachareale) desto geringer ist die Anzahl an kortikalen Neuronen und kallosalen Axonen (Aboitiz, 1992). Karbe et al. (1998) beobachteten einen starken Glucose-Metabolismus linkshemisphärischer Areale bei einer Sprachgenerierungsaufgabe gesunder Rechtshänder, wobei das Corpus callosum nur einen geringen Glucose-Metabolismus zeigte. Die Glucoseverwertung stellt indirekt die Aktivität des Gewebes dar. Diese Ergebnisse lassen den Schluss zu, dass bei bihemisphärisch aktiven Spracharealen (Stotternde) das Corpus callosum mehr metabolisiert als bei asymmetrisch aktiven Arealen (flüssig Sprechende).

Es bestehen weitere Überlegungen, die einen Zusammenhang zwischen Veränderungen des Corpus callosum und der Ausbildung der Hemisphärenlateralisierung darstellen.

So haben Szaflarski et al. (2006) zeigen können, dass nach der 2. Dekade die strenge Sprachlateralisierung nachlässt. Eine mögliche Begründung sahen sie unter anderem darin, dass das Corpus callosum bei Älteren atrophiert und auch die fraktionale Anisotropie vermindert ist (Laissy et al., 1993; O'Sullivan et al., 2001a + b). O'Sullivan diskutierte, dass Änderungen der fraktionalen Anisotropie des Corpus callosum Ausdruck einer Unterbrechung der Verbindung von homologen Spracharealen beider Hemisphären ist. Als Konsequenz sahen sie ein Koordinationsdefizit der neuronalen Antwort. Eine Atrophie des Corpus callosum könnte ihrer Meinung nach zu einem verminderten Informationsaustausch beitragen. Szaflarski et al. (2006) folgerten, dass diese Faktoren zu einer vermehrten Aktivität der homologen Sprachareale der nicht dominanten Hemisphäre führen können. Das bedeutet, dass bei Verminderung der Hemmung über das Corpus callosum im Alter eine vermehrte Aktivität der nicht dominanten Areale entsteht und nicht durch eine Neuaktivierung von Spracharealen.

Zeitfenster der kortikalen Plastizität

Eine weitere Überlegung bezieht sich auf die Entstehung des Stotterns zu einer Zeit der Kindesentwicklung, die sensibel für den Spracherwerb ist. Diese Phase fällt in ein Zeitfenster der kortikalen Plastizität, das einen Zeitraum in der Entwicklung des Gehirns darstellt, in dem dieses ausgesprochen „gut lernt“. Die kortikale Plastizität bezeichnet einen unspezifischen Mechanismus.

In diesem Zusammenhang zeigte Barinaga (2000), dass Kinder nach Umsiedelung bis zu einem Alter von 7 Jahren die neu zu erlernende Sprache wie Einheimische erlernten, wohingegen dies den älteren Kindern und Erwachsenen schwerer fiel.

Auch auf sensomotorischer Ebene scheint es ein solches Zeitfenster des „leicht lernen“ zu geben. Die schwedischen Chirurgen Lundborg und Rosen (2001) sahen eine nahezu 100 %ige funktionelle Regeneration der Handmotorik nach Operation einer Nervenruptur am Unterarm im frühen Kindesalter, wobei dieselbe Operation bei älteren Patienten eine schlechtere Prognose aufwies.

Trägt man diese zwei Beispiele in einem Graphen des Alters auf, liegen die nahezu parallel verlaufenden Kurven, die den Erwerb einer fremden Sprache und die Nervenregeneration darstellen, ebenso parallel zum Zeitfenster der Entstehung des Stotterns. Das Erlernen einer fremden Sprache und die Wiedererlangung der Funktionalität eines durchtrennten Nervens sind scheinbar auf Lernprozesse zurückzuführen, die von zentralnervösen Mechanismen abhängen und die zu einer sehr sensiblen Zeit der Hirnentwicklung stattfinden.

In diesem Sinne kann auch die Entstehung des Stotterns gesehen werden, das sich in einem Zeitfenster der Sprachentwicklung und der Perfektionierung des Sprechens entwickelt. Läuft das Erlernen der Sprache in diesem Zeitfenster nicht optimal, ist es später schwerer ungestörtes Sprechen zu erlernen.

Eine Studie von Huttenlocher (1979) beschrieb eine Degeneration von Neuronen, deren Synapsen bis zum 10. Lebensjahr keine funktionelle Verbindung eingehen. So verringert sich auch die Fähigkeit ab der späten Kindheit, erworbene Sprechstörungen (z. B. verursacht durch Hirnorganische Veränderungen) zu verlieren (Huttenlocher, 1979).

In demselben Zusammenhang kann das Stottern gesehen werden. Nach Beendigung des Sprachlernens und der Degeneration „nicht genutzte Neurone“ (Zeitfenster der zerebralen Plastizität ist vergangen) verliert der Stotternde die Fähigkeit, die erlernten Sprachmuster wieder zu aufzugeben. Diese Überlegung wird von der Beobachtung gestützt, dass nach der Pubertät eine Remission des Stotterns nur in sehr seltenen Fällen auftritt.

4. 4 Limitationen der Studie

4. 4.1 Suche nach Gründen für fehlende Gruppenunterschiede

Folgende Gründe sind möglicherweise verantwortlich dafür, dass diese Studie keine verminderte transkallosale Inhibition bei Stotternden gegenüber flüssig Sprechenden aufzeigen konnte:

1) Die MEP-Ableitung erfolgte an einem Handmuskel (ADM) anstatt an einem Gesichtsmuskel, der der Sprachproduktion dient. Möglicherweise hätte ein Gruppenunterschied bei Reizableitung von einem solchen Muskel dargestellt werden können. Da die Ableitung eines Muskels des Gesichtes technisch schwierig ist und häufiger zu Artefakten führt, als die Messung an Handmuskeln, verwendeten wir den ADM.

Außerdem weisen Stotternde neben den sprachlichen Problemen auch eine langsamere Reaktion für manuelle Abläufe (Starkweather et al., 1984) und haben eine langsamere Reaktionszeit bei der Durchführung schneller bimanueller Aufgaben (Webster und Ryan, 1991). Demzufolge sahen wir es als sinnvoll an, die MEPs von einem Handmuskel abzuleiten.

2) Sprache ist ein aktiver Vorgang. Das Protokoll der IHI beinhaltete jedoch keine aktive Komponente (die ADMs wurden nicht willkürlich voraktiviert), sodass dies ein Grund für den fehlenden Gruppenunterschied sein könnte.

Allerdings zeigten auch die Untersuchungen der IHI mit Voraktivierung und die Messung der iSP (Protokolle mit aktiver Komponente) keine Unterschiede im Inhibitionsverhalten der Patienten- gegenüber der Kontrollgruppe. Demzufolge ist diese Begründung weniger wahrscheinlich.

3) Des Weiteren besteht die Überlegung, dass die rechtshemisphärische motor- und prämotorische Überaktivität, die von Fox et al. (1996) bei Stotternden in bildgebenden Verfahren dargestellt wurde, in sekundären Assoziationsfeldern vorherrscht, die mit TMS-Untersuchungen nicht direkt erfasst werden kann.

4. 4.2 Kritik

Allgemeine Kritik

Es ist kritisch zu bewerten, dass keine Aussage über den Entstehungsprozess des Stotterns gemacht werden kann, da ausschließlich erwachsene Stotternde und keine Kinder in die Messungen einbezogen wurden. Somit ergaben sich durch unsere Studie keine Unterschiede zwischen stotternden Kindern und Erwachsenen, die mögliche Einblicke in die zeitliche Entwicklung des Inhibitionsverhaltens bei Stotternden hätten geben können.

Methodenkritik

Interindividuelle Variabilität

Im Hinblick auf die Methodik dieser Arbeit müssen einige grundsätzliche Probleme der TMS und der angewendeten Doppelreiztechnik angeführt werden.

Bei der Durchführung der TMS mit Ableitung von MEPs kommt es interindividuell zu Variabilitäten der Antwortpotenziale. Dies wird verursacht durch interindividuell unterschiedlich dicke Fasern im kortikospinalen Trakt. Sie verursachen eine physiologische Phasenauslöschung. Ebenso treten sie durch leichte Muskelvoranspannung auf, die durch minimale Kopf- und Extremitätenbewegungen ausgelöst werden. Weitere Ursachen können Veränderungen des Erregungsniveaus anderer kortikaler Zentren sein. So beschrieben Chen et al. (1999) eine Änderung der motorischen Erregbarkeit durch sensorische Stimulation (Licht, Geräusche etc.). Des Weiteren verursacht ein nicht konstantes Positionieren der Spulen über dem motorischen Kortex Veränderungen der Antwortpotenziale. So könnten grundsätzlich diese unsicheren Variablen eine Beeinflussung der Ergebnisse zur Folge haben.

Um eine möglichst exakte TMS-Untersuchung zu gewährleisten, wurde der Kopf der Probanden mit einer Kopfstütze in Position gehalten und die Probanden aufgefordert ruhig zu sitzen, sich nicht zu bewegen und nicht zu sprechen. Um akustische Reize zu minimieren waren ausschließlich der Proband und Untersucher während der Untersuchung anwesend. Zudem wurde absolute Ruhe eingehalten, die Türen zum Untersuchungsraum waren konstant verschlossen. Ein Poster mit karibischer Landschaft sollte für eine möglichst reizlose und entspannte optische Wahrnehmung sorgen.

Alle EMG-Aufzeichnungen wurden vor der Datenauswertung einzeln durchgesehen, um eine Vergrößerung der MEP durch eine willkürliche Voranspannung im Zielmuskel

auszuschleifen. Auf diese Weise wurden MEPs mit Hintergrundaktivität identifiziert und von der Analyse ausgeschlossen. Die Erregung anderer kortikaler Zentren und die dadurch möglicherweise verursachte Änderung der MEP-Amplituden konnten jedoch während und nach dem Aufzeichnen nicht nachgewiesen werden.

Spulenform

Es hatte sich in Vorversuchen zu dieser Studie gezeigt, dass es wegen interindividueller Unterschiede der Kopfform und Lage der motorischen Areale nicht möglich war, die IHI mit zwei achtförmigen Spulen erfolgreich abzuleiten. Aus Platzmangel war es schwierig beide Spulen auf den Orten der optimalen Erregbarkeit zu positionieren, sodass wir uns für eine runde und eine achtförmige Spule entschieden. Da die runde Spule durch ihre Geometrie eine weniger fokale Reizung der Neurone verursacht als eine achtförmige Spule, sind mögliche Ungenauigkeiten der Ergebnisse durch diesen Versuchsaufbau möglich. Die runde Spule wurde verwandt, da die Arbeiten von Ferbert et al. (1992) und Boroojerdi et al. (1996) denselben Versuchsaufbau erfolgreich durchführten.

Ein weiteres Problem bestand darin, dass viele Probanden zu Beginn des Doppelreizparadigmas angespannt und erschrocken waren durch die Reizapplikation über beiden Hemisphären. Wie schon erwähnt kann die dadurch verursachte Muskelanspannung zu einer MEP-Vergrößerung führen. Die Anspannung ließ im Verlauf der Untersuchung nach, sodass gegen Ende der Aufzeichnung die MEP-Amplituden möglicherweise geringer ausfielen.

IHI mit Voraktivierung und iSP

Die beiden Untersuchungsformen, die eine Voraktivierung des Zielmuskels forderten, setzten ein konstantes Maß an Muskelvoranspannung voraus. Eine Veränderung der Voraktivierung hat eine Verminderung bzw. Vergrößerung der abgeleiteten MEP-Amplitude zur Folge.

Um eine möglichst konstante Voranspannung zu gewährleisten, kontrollierten der Proband und der Untersucher während der Messung diese anhand optischer Darstellung.

iSP

Eine mögliche Ursache für fehlende Unterschiede der iSP-Dauer beider Gruppen mag u.a. darin begründet sein, dass die Intensität des Reizes nicht sehr hoch gewählt wurde. Viele iSP-Studien setzten die Höhe des Testreizes bei 100 % (= maximaler) der Stimulator-Stärke. In der von uns vorgestellten Studie wurde die Reizstärke an die Reizschwellen der Probanden angepasst. Um dies zu gewährleisten wurde die Reizintensität für diese Untersuchung ermittelt, anstatt sie mit 100 % des Stimulator-outputs fest zu setzten. Es ist

nicht auszuschließen, dass die von uns gewählte Reizintensität als zu gering einzustufen ist, da sie bei allen Probanden weit unter 100 % lag.

4. 5 Wertung der Ergebnisse und Ausblick

Abschließend lässt sich sagen, dass diese Studie mit Hilfe der Messung der IHI und iSP keine Veränderungen der primären Motorkortizes darstellen konnte. Da die Untersuchungen jedoch gut geeignet sind, die primären Kortexareale zu untersuchen und wir keine Gruppenunterschiede aufzeigen konnten, schließen wir eine Störung im Bereich dieser Areale weitestgehend aus.

Die verkürzte iSP-Latenz der Patientengruppe gegenüber der Kontrollgruppe über der rechten Hemisphäre unterstützt jedoch die Hypothese, dass eine rechtshemisphärische Überaktivität bei Stotternden besteht. Diese kann auf der Ebene der prämotorischen oder motorischen Areale sowie absteigenden Fasern zu finden sein. Die prämotorischen Areale lassen sich nicht mit Hilfe der TMS untersuchen, sodass wir keine weiter reichenden Informationen bezüglich dieser Areale anhand unserer Ergebnisse liefern können.

Um weitere Einblicke zu erhalten, sollten hier andere Messmethoden zum Einsatz kommen. Nachfolgende Studien sollten nach Faseränderungen des kortikospinalen Traktes (Pyramidenbahn), des Hirnstamms und des Kleinhirns suchen. Da in bildgebenden Studien bei Stotternden eine rechtshemisphärische Überaktivität der Kortexareale sowie diverse Faseränderungen der rechten Hemisphäre dargestellt wurden, könnten diese Zentren als weiterleitendes Organ der rechtshemisphärischen Information ebenfalls verändert sein.

Eine mögliche Untersuchungsform der weißen Substanz stellt die DTI dar, welche die Diffusionsbewegung von Wassermolekülen in Gewebe sichtbar machen kann. Anhand dieser Methode konnten bereits zuverlässig Veränderungen der weißen Substanz des Großhirns bei Stotternden aufgezeigt werden.

5 Zusammenfassung

Das idiopathische Stottern betrifft ca. 5 % der Kinder im Alter von drei bis sechs Jahren. Diese Zeit stellt einen Abschnitt in der Entwicklung dar, der für den Erwerb von Sprache sehr bedeutend ist. Die meisten stotternden Kinder erleben eine spontane Remission ihrer Symptome, sodass nach der Pubertät nur noch 1 % der Bevölkerung betroffen ist (Chronisch idiopathisches Stottern (CIS)). Da das Stottern bei Mädchen häufiger remittiert als bei Jungen, besteht eine Geschlechterverteilung im Erwachsenenalter von 1 zu 3-4. Charakteristisch für das Stottern sind primäre Symptome wie die Repetition und Prolongation, Sprachblocks und das Umschreiben schwieriger Wörter. Als erlerntes Verhalten dieser Symptome bestehen sekundär Flucht- und Vermeidungsverhalten, sowie Sprachangst und Depression.

Die Funktion der in bildgebenden Studien nachgewiesenen erhöhten Aktivität der rechten Hemisphäre bei Stotternden ist noch nicht vollständig geklärt. Sie könnte einerseits ursächlich für das Auftreten der Stottersymptome sein, andererseits auch als Kompensation für strukturelle Veränderungen der linken Hemisphäre wirken. Das transkallosale Zusammenspiel der motorischen Areale beider Hemisphären haben wir mit Hilfe der Messung der interhemisphärischen Inhibition (IHI) mit transkranieller magnetischer Stimulation (TMS) untersucht. Wir erwarteten, dass die rechte Hemisphäre als Zeichen rechtshemisphärischer Überaktivität primärmotorischer Areale durch die linke weniger stark inhibiert werden würde. Das Untersuchungsprotokoll setzte sich aus dem Doppelreizparadigma zur Ermittlung der Interhemisphärischen Inhibition mit und ohne Voraktivierung des zum konditionierenden Reiz kontralateralen Muskels und der Messung der Dauer und Latenz der ipsilateralen Silent Period (iSP) zusammen. Es zeichnete sich eine verminderte iSP-Latenz der 15 Patienten gegenüber den 15 Kontrollpersonen über der rechten Hemisphäre ab. Eine Ursache dieses Gruppenunterschiedes könnte die rechtshemisphärische Überaktivität bei Stotternden sein, die durch bildgebende Verfahren dargestellt wurde. Diese kann auf der Ebene der prämotorischen oder motorischen Areale sowie absteigenden Fasern zu finden sein. Des Weiteren zeigten sich jedoch keine signifikanten Unterschiede beider Gruppen bezüglich des Grades der Inhibition bei den Messungen der IHI in Ruhe und unter tonischer Voranspannung sowie bei der Ermittlung der iSP-Dauer. Aufbauend auf diesen Ergebnissen sollte in Zukunft nach Faserveränderungen des kortikospinalen Traktes (Pyramidenbahn) und des Hirnstamms gesucht werden. Da in bildgebenden Studien bei Stotternden neben der rechtshemisphärischen Überaktivität der Kortexareale auch diverse Faserveränderungen der rechten Hemisphäre dargestellt wurden, könnten diese Zentren als weiterleitendes Organ der rechtshemisphärischen Information ebenfalls verändert sein.

6 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. 1: Lage des Broca- und Wernicke-Areals	3
Abbildung 1. 2: Asymmetrie des Temporallappens	5
Abbildung 1. 3: Ablauf eines Stotterereignisses	10
Abbildung 1. 4: Zusammenspiel der äußeren und inneren Stotter-Symptome	11
Abbildung 1. 5: Prävalenz und Geschlechterverteilung des Stotterns	13
Abbildung 1. 6: Homunculus	22
Abbildung 1. 7: Verwendete Spulen	25
Abbildung 1. 8: Magnetisches Vektorpotential der Rundspule und Doppelspule	26
Abbildung 1. 9: Tractus corticonuclearis und corticospinalis	29
Abbildung 1. 10: EMG mit postexzitatorischer Inhibition	31
Abbildung 2. 1: Applizierung von konditionierendem Reiz und Testreiz	49
Abbildung 2. 2: Fokale Stimulation des motorischen Kortex und Darstellung der iSP	52
Abbildung 2. 3: EMG des rechten ADM	53
Abbildung 2. 4: Rektifizierung einer EMG-Aufzeichnung	54
Abbildung 2. 5: Auswertung der rektifizierten und gemittelten Daten	55
Abbildung 3. 1: Stottertypische Unflüssigkeiten	59
Abbildung 3. 2: MEPs eines linken ADM	61
Abbildung 3. 3: Interhemisphärische Inhibition der linken und rechten Hemisphäre	63
Abbildung 3. 4: Interhemisphärische Inhibition bei Vorinnervation	66
Abbildung 3. 5: Vergleich IHI mit VI und in Ruhe	67
Abbildung 3. 6: Dauer der iSP	69
Abbildung 3. 7: Latenz der iSP	71
Abbildung 3. 8: Reizintensitäten	72

7 Tabellenverzeichnis

Tabelle 3. 1: Konditionierte MEP - Amplituden der IHI in Ruhe	65
Tabelle 3. 2: Konditionierte MEP - Amplituden der IHI mit Voraktivierung	68
Tabelle 3. 3: Dauer der iSP	69
Tabelle 3. 4: Latenz der iSP	70
Tabelle 3. 5: Reizintensitäten	73

8 Literaturverzeichnis

Abbruzzese G, Buccolieri A, Marchese R, Trompetto C, Mandich P, Schieppati M (1997): Intracortical inhibition and facilitation are abnormal in Huntington's disease: a paired magnetic stimulation study. *Neurosci Lett* 228, 87-90

Aboitiz F (1992): Brain connections: Inter-hemispheric fiber systems and anatomical asymmetries in the human brain. *Biol Res* 25, 51-61

Aboitiz F, Montiel J (2003): One hundred million years of interhemispheric communication: the history of the corpus callosum. *Braz J Med Biol Res* 36, 409-420

Ackermann H, Hertrich I, Ziegler W, Bitzer M, Biens S (1996): Acquired dysfluencies following infarction of the left mesiofrontal cortex. *Aphasiology* 10, 409-417

Ambrose NG, Yairi E, Cox N (1993): Genetic aspects of early childhood stuttering. *J Speech Hear Res* 36, 701-706

Ambrose NG, Cox NJ, Yairi E (1997): The genetic basis of persistence and recovery in stuttering. *J Speech Lang Hear Res* 40, 567-580

Arbib MA (2005): From monkey-like action recognition to human language: an evolutionary framework for neurolinguistics. *Behav Brain Sci* 28, 105-124

Arbib MA, Rizzolatti G (1997): Neural expectations: a possible evolutionary path from manual skill to language. *Communication Cognition* 29, 393-424

Bäumer T, Dammann E, Bock F, Klöppel S, Siebner HR, Münchau A (2007): Laterality of interhemispheric inhibition depends on handedness. *Exp Brain Res* 180, 195-203

Barinaga M (2000): A critical issue for the brain. *Science* 288, 2116-2119

Barker AT, Freeston IL, Jalinous R, Jarratt JA (1985): Motor responses to non-invasive brain stimulation in clinical practice. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 70,

Barker AT, Garnham CW, Freeston IL (1991): Magnetic nerve stimulation: the effect of

waveform on efficiency, determination of neural membrane time constants and the measurement of stimulator output. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 43, 227-237

Bartholow R (1874): Experimental investigations into the functions of the human brain. *Am J Med Sci* 67, 305-313

Benecke R, Meyer BU, Schönle P, Conrad B (1988): Transcranial magnetic stimulation of the human brain: responses in muscles supplied by cranial nerves. *Exp Brain Res* 71, 623-632

Bickford RG, Freeming BD: Neuronal stimulation by pulsed magnetic fields in animals and man. *Digest of the 6th International Conference of medical electronics in biology and Engineering*. 122, 1965

Binkofski F, Buccino G (2006): The role of ventral premotor cortex in action execution and action understanding. *J Physiol Paris* 99, 396-405

Bischoff C, Meyer BU, Machetanz J, Conrad B (1993): The value of magnetic stimulation in the diagnosis of radiculopathies. *Muscle Nerve* 16, 154-161

Bloodstein O (1949): Conditions under which stuttering is reduced or absent; a review of literature. *J Speech Disord* 14, 295-302

Bloodstein O, A. Handbook on stuttering. 5. Auflage; Singular Publishing Group, San Diego 1995

Blumenfeld H. Neuroanatomy through clinical cases. Sinauer Associates Inc., Sunderland, Massachusetts 2002

Böhme G. Sprach-, Sprech-, Stimm- und Schluckstörungen. Band I.: Klinik 3. Auflage; Fischer, Stuttgart, Jena, Lübeck, Ulm 1997

Borojerdi B, Diefenbach K, Ferbert A (1996): Transcallosal inhibition in cortical and subcortical cerebral vascular lesions. *J Neurol Sci* 144, 160-170

Borojerdi B, Hungs M, Mull M, Töpper R, Noth J (1998): Interhemispheric inhibition in patients with multiple sclerosis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 109, 230-237

Brasil-Neto JP, Cammarota A, Valls-Solé J, Pascual-Leone A, Hallett M, Cohen LG (1995):

Role of intracortical mechanisms in the late part of the silent period to transcranial stimulation of the human motor cortex. *Acta Neurol Scand* 92, 383-386

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 15O positron emission tomography study. *Brain* 120, 761-784

Britton TC, Meyer BU, Benecke R (1991): Variability of cortically evoked motor responses in multiple sclerosis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 81, 186-194

Broca P (1861): Sur le siège de la faculté du langage articulé avec deux observations d'aphémie. *Bulletin Société Anatomique* 36, 330-357

Buccino G, Binkofski F, Riggio L (2004): The mirror neuron system and action recognition. *Brain Lang* 89, 370-376

Buchmann J, Wolters A, Haessler F, Bohne S, Nordbeck R, Kunesch E (2003): Disturbed transcallosally mediated motor inhibition in children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Clin Neurophysiol* 114, 2036-2042

Buchmann J, Gierow W, Weber S, Hoepfner J, Klauer T, Wittstock M, Benecke R, Haessler F, Wolters A (2006): Modulation of transcallosally mediated motor inhibition in children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) by medication with methylphenidate (MPH). *Neurosci Lett* 405, 14-18

Büchel C, Sommer M (2004): Unsolved Mystery. What causes stuttering? *PLoS Biology* 2, 159-163

Büchel C, Raedler T, Sommer M, Sach M, Weiller C, Koch MA (2004): White matter asymmetry in the human brain: a diffusion tensor MRI study. *Cereb Cortex* 14, 945-951

Bundesvereinigung Stotterer-Selbsthilfe eV (BVSS), <http://www.bvss.de>

Burns D, Brady JP, Kuruvilla K (1978): The acute effect of haloperidol and apomorphine on the severity of stuttering. *Biol Psychiatry* 13, 255-246

Byrnes ML, Thickbroom GW, Phillips BA, Mastaglia FL (2001): Longterm changes in motor

cortical organisation after recovery from subcortical stroke. *Brain Res* 889, 278 –287

Carr DB, Sesack SR (1998): Callosal terminals in the rat prefrontal cortex: Synaptic targets and association with GABA-immunoreactive structures. *Synapse* 29, 193-205

Catani M, Jones DK, Ffytche DH (2005): Perisylvian language networks of the human brain. *Ann Neurol* 57, 8-16

Chang SE, Erickson KI, Ambrose NG, Hasegawa-Johnson MA, Ludlow CL (2008): Brain anatomy differences in childhood stuttering. *Neuroimage* 39, 1333-1344

Chen R, Corwell B, Hallett M (1999): Modulation of motor cortex excitability by median nerve and digit stimulation. *Exp Brain Res* 129, 77-86

Chen R, Yung D, Li J-Y (2003): Organization of Ipsilateral Excitatory and Inhibitory Pathways in the Human Motor Cortex. *J Neurophysiol* 89, 1256-1264

Chokroverty S, Hening W, Wright D, Walczak T, Goldberg J, Burger R, Belsh J, Patel B, Flynn D, Shah S, Mero R (1995): Magnetic brain stimulation: safety studies. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 97, 36-42

Classen J, Witte OW, Schlaug G, Seitz RJ, Holthausen H, Benecke R (1995): Epileptic seizures triggered directly by focal transcranial magnetic stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 94, 19-25

Claus D: Die Transkranielle Motorische Stimulation. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, New York 1989

Cohen LG, Roth BJ, Nilsson J, Dang N, Panizza M, Bandinelli S, Friauf W, Hallett M (1990): Effects of coil design on delivery of focal magnetic stimulation. Technical considerations. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 75, 350-357

Compta Y, Valls-Solé J, Valldeoriola F, Kumru H, Rumià J (2006): The silent period of the thenar muscles to contralateral and ipsilateral deep brain stimulation. *Clin Neurophysiol* 117, 2512-2520

Connolly K, Stratton P (1968): Developmental changes in associated movements. *Dev Med*

Child Neurol 10, 49-56

Conti F, Manzoni T (1994): The neurotransmitters and postsynaptic actions of callosally projecting neurons. Behav Brain Res 64, 37-53

Coslett HB, Monsul N (1994): Reading with the right hemisphere: evidence from transcranial magnetic stimulation. Brain Lang 46, 198-211

Counter SA, Borg E, Lofqvist L (1991): Acoustic trauma in extracranial magnetic brain stimulation. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 78, 173-184

Crosson B (1985): Subcortical functions in language: A working model. Brain Lang 25, 257-292

Daskalakis ZJ, Christensen BK, Fitzgerald PB, Roshan L, Chen R (2002a). The mechanisms of the interhemispheric inhibition in the human motor cortex. J Physiol 543, 317-326

Daskalakis ZJ, Christensen BK, Chen R, Fitzgerald PB, Zipursky RB, Kapur S (2002b): Evidence for impaired cortical inhibition in schizophrenia using transcranial magnetic stimulation. Arch Gen Psychiatry 59, 347-354

Day BL, Dressler D, Maertens de Noordhout A, Marsden CD, Nakashima K, Rothwell JC, Thompson PD (1989): Electric and magnetic stimulation of human motor cortex: surface EMG and single motor unit responses. J Physiol 412, 449-473.

de Carvalho M, Turkman A, Swash M (2003): Motor responses evoked by transcranial magnetic stimulation and peripheral nerve stimulation in the ulnar innervation in amyotrophic lateral sclerosis: the effect of upper and lower motor neuron lesion. J Neurol Sci 210, 83-90

De Gennaro L, Bertini M, Pauri F, Cristiani R, Curcio G, Ferrara M, Rossini PM (2004): Callosal effects of transcranial magnetic stimulation (TMS): the influence of gender and stimulus parameters. Neurosci Res 48, 129-137

De Nil, L.F.: Stuttering: A neurophysiological perspective. In N. Bernstein-Ratner & E. C. Healey (Eds.), Stuttering Research and Practice: Bridging the Gap (pp. 85-102). Mahwah, NJ: Lawrence Erlbaum Associates Inc. (1999)

Deutscher Bundesverband für Logopädie e.V., <http://www.dbl-ev.de>

Di Lazzaro V, Oliviero A, Pilato F, Saturno E, Dileone M, Mazzone P, Insola A, Tonali PA, Rothwell JC (2004): The physiological basis of transcranial motor cortex stimulation in conscious humans. *Clin Neurophysiol* 115, 255-266

Dorion AA, Chantôme M, Hasboun D, Zouaoui A, Marsault C, Capron C, Duyme M (2000): Hemispheric asymmetry and corpus callosum morphometry: a magnetic resonance imaging study. *Neurosci Res* 36, 9-13

Dronkers NF (1996): A new brain region for coordinating speech articulation. *Nature* 384, 159-161

Dronkers NF, Plaisant O, Iba-Zizen MT, Cabanis EA (2007): Paul Broca's historic cases: high resolution MR imaging of the brains of Leborgne and Lelong. *Brain* 130, 1432-1441

Epstein CM (1998): Transcranial magnetic stimulation: language function. *J Clin Neurophysiol* 15, 325-332

Faraday M (1831): Effects on the production of electricity from magnetism. In: Williams LP(Ed.). *Basic Books*. Chapman Hall, New York 1965, 531

Feinsod M, Kreinin B, Chistyakov A, Klein E (1998): Preliminary evidence for a beneficial effect of low-frequency, repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with major depression and schizophrenia. *Depress Anxiety* 7, 65-68

Felsenfeld S, Kirk KM, Zhu G, Statham DJ, Neale MC, Martin NG (2000): A study of the genetic and environmental etiology of stuttering in a selected twin sample. *Behav Genet* 30, 359-366

Ferbert A, Priori A, Rothwell JC, Day BL, Colebatch JG, Marsden CD (1992): Interhemispheric inhibition of the human motor cortex. *J Physiol* 453, 525-546

Flöel A, Ellger T, Breitenstein C, Knecht S (2003): Language perception activates the hand motor cortex: implications for motor theories of speech perception. *Eur J Neurosci* 18, 704-708

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, Hunter Downs J, Martin C, Jerabek P, Glass T, Lancaster JL (1996): A PET study of the neural systems of stuttering. *Nature* 382, 158-162

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

Freeman FJ, Ushijima T (1978): Laryngeal muscle activity during stuttering. *J Speech Hear Res* 21, 538-562

Fritsch G, Hitzig E (1870): Über die elektrische Erregbarkeit des Grosshirns. *Archiv Anat Physiol Wiss Med* 37, 300-332

Fuchs S, Loevenbruck H, Pape D, Perrier P: Some aspects of speech and the brain. Peter Lang Verlag, Frankfurt am Main 2009, 171

Gaillard WD, Hertz-Pannier L, Mott SH, Barnett AS, LeBihan D, Theodore WH (2000): Functional anatomy of cognitive development: fMRI of verbal fluency in children and adults. *Neurology* 54, 180-185

Gallese V, Fadiga L, Fogassi L, Rizzolatti G (1996): Action recognition in the premotor cortex. *Brain* 119, 593-609

Garvey MA, Ziemann U, Bartko JJ, Denckla MB, Barker CA, Wassermann EM (2003): Cortical correlates of neuromotor development in healthy children. *Clin Neurophysiol* 114, 1662-1670

Garvey MA, Barker CA, Bartko JJ, Denckla MB, Wassermann EM, Castellanos FX, Dell ML, Ziemann U (2005): The ipsilateral silent period in boys with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clin Neurophysiol* 116, 1889-1896

Geffen GM, Jones DL, Geffen LB (1994): Interhemispheric control of manual motor activity. *Behav Brain Res* 64, 131-140

Gerloff C, Cohen LG, Floeter MK, Chen R, Corwell B, Hallett M (1998): Inhibitory influence of

the ipsilateral motor cortex on responses to stimulation of the human cortex and pyramidal tract. *J Physiol* 510, 249-259

Geschwind N, Levitsky W (1968): Human brain: Left-right asymmetries in temporal speech region. *Science* 161, 186-187

Giraud AL, Neumann K, Bachoud-Levi AC, von Gudenberg AW, Euler HA, Lanfermann H, Preibisch C (2008): Severity of dysfluency correlates with basal ganglia activity in persistent developmental stuttering. *Brain Lang* 104, 190-199

Glocker FX, Heinen F, Fietzek U, BU Meyer, Korinthenberg R, Lücking CH (1997): Focal transcranial magnetic stimulation: complete lack of transcallosal inhibition in children. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 103, 64-65

Greenberg BD, George MS, Martin JD (1997): Effect of prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in obsessive-compulsive disorder: a preliminary study. *Am J Psychiatry* 154, 867-869

Grünbaum ASF, Sherrington CS (1903): Observations on the physiology of the cerebral cortex of the anthropoid apes. *Proc R Soc. London* 72, 152-155

Hanajima R, Ugawa Y, Machii K, Mochizuki H, Terao Y, Enomoto H, Furubayashi T, Shiio Y, Uesugi H, Kanazawa I (2001): Interhemispheric facilitation of the hand motor area in humans. *J Physiol* 531, 849-859

Heinen F, Glocker FX, Fietzek U, Meyer BU, Lücking CH, Korinthenberg R (1998): Absence of transcallosal inhibition following focal magnetic stimulation in preschool children. *Ann Neurol* 43, 608-612

Heuer RJ, Sataloff RT, Mandel S, Travers N (1996): Neurogenic stuttering: further corroboration of site of lesion. *Ear Nose Throat J* 75, 161-168

Howie PM (1981): Concordance for stuttering in monozygotic and dizygotic twin pairs. *J Speech Hear Res* 24, 317-321

Huang YZ, Edwards MJ, Rounis E, Bhatia KP, Rothwell JC (2005): Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron* 45, 201-206

Huttenlocher PR (1979): Synaptic density in human frontal cortex – developmental changes and effects of aging. *Brain Res* 163, 195-205

ICD-10-GM Systematisches Verzeichnis. Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification, Onlinezugriff, (F90-F98), Version 2011

Inghilleri M, Berardelli A, Cruccu G, Manfredi M (1993): Silent period evoked by transcranial stimulation of the human cortex and cervicomedullary junction. *J Physiol* 466, 521-534

Irlbacher K, Brocke J, Mechow JV, Brandt SA (2007): Effects of GABA(A) and GABA(B) agonists on interhemispheric inhibition in man. *Clin Neurophysiol* 118, 308-316

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

Jalinous R (1991): Technical and practical aspects of magnetic nerve stimulation. *J Clin Neurophysiol* 8, 10-25

Johannsen HS, Schulze H. Abgrenzungsphänomene: Prävention und Prognose. In: Grohnfeld M, Störungen der Redefähigkeit. Wissenschaftsverlag Volker Spiess, Berlin 1992, 61-82

Josse G, Mazoyer B, Crivello F, Tzourio-Mazoyer N (2003): Left planum temporale: an anatomical marker of left hemispheric specialization for language comprehension. *Brain Res Cogn Brain Res* 18, 1-14

Jung P, Ziemann U (2006): Differences of the ipsilateral silent period in small hand muscles. *Muscle Nerve* 34, 431-436

Jung P, Beyerle A, Humpich M, Neumann-Haefelin T, Lanfermann H, Ziemann U (2006): Ipsilateral silent period: A marker of callosal conduction abnormality in early relapsing–remitting multiple sclerosis? *J Neurol Sci* 250, 133–139

Karandreas N, Papadopoulou M, Kokotis P, Papapostolou A, Tsvigoulis G, Zambelis T (2007): Impaired interhemispheric inhibition in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph*

Lateral Scler 8, 112-118

Karbe H, Herholz K, Halber M, Heiss WD (1998): Collateral inhibition of transcallosal activity facilitates functional brain asymmetry. *J Cereb Blood Flow Metab* 18, 1157-1161

Katayama Y, Tsubokawa T, Maejima S, Hirayama T, Yamamoto T (1988): Corticospinal direct response in humans: identification of the motor cortex during intracranial surgery under general anaesthesia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 51, 50-59

Kell CA, Neumann K, von Kriegstein K, Posenenske C, von Gudenberg AW, Euler H, Giraud AL (2009): How the brain repairs stuttering. *Brain* 132, 2747-2760

Kernell D, Chien-Ping WU (1967): Responses of the pyramidal tract to stimulation of the baboon's motor cortex. *J Physiol* 191, 653-672

Keshavan MS, Diwadkar VA, DeBellis M, Dick E, Kotwal R, Rosenberg DR, Sweeney JA, Minshew N, Pettegrew JW (2002): Development of the corpus callosum in childhood, adolescence and early adulthood. *Life Sci* 70, 1909-1922

Kidd KK, Heimbuch RC, Records MA, Oehlert G, Webster RL (1980): Familial stuttering patterns are not related to one measure of severity. *J Speech Hear Res* 23, 539-545

Klingberg T, Hedehus M, Temple E, Salz T, Gabrieli JDE, Moseley ME, Poldrack RA (2000): Microstructure of Temporo-Parietal White Matter as a Basis for Reading Ability Evidence from Diffusion Tensor Magnetic Resonance Imaging. *Neuron* 25, 493-500

Klinke R, Silbernagel S. *Lehrbuch der Physiologie*. 2. Auflage; Thieme Verlag, Stuttgart 1996

Kujirai T, Caramia MD, Rothwell JC, Day BL, Thompson PD, Ferbert A, Wroe S, Asselman P, Marsden CD (1993): Cortico-cortical inhibition in human motor cortex. *J Physiol* 471, 501-519

Laissy JP, Patrux B, Duchateau C, Hannequin D, Hugonet P, Ait-Yahia H, Thiebot J. *Midsagittal MR* (1993): Measurements of the corpus callosum in healthy subjects and diseased patients: a prospective survey. *Am J Neuroradiol* 14, 145-154

Li JY, Espay AJ, Gunraj CA, Pal PK, Cunic DI, Lang AE, Chen R (2007): Interhemispheric and ipsilateral connections in Parkinson's disease: relation to mirror movements. *Mov Disord*

22, 813-821

Liepert J, Wessel K, Schwenkreis P, Trillenber P, Otto V, Vorgerd M, Malin JP, Tegenthoff M (1998): Reduced intracortical facilitation in patients with cerebellar degeneration. *Acta Neurol Scand* 98, 318-323

Liepert J, Bär KJ, Meske U, Weiler C (2001): Motor cortex disinhibition in Alzheimer's disease. *Clin Neurophysiol* 8, 1436-1441

Lundborg G, Rosen B (2001): Sensory relearning after nerve repair. *Lancet* 358, 809-810

Mally J, Stone TW (1999): Improvement in Parkinsonian symptoms after repetitive transcranial magnetic stimulation. *J Neurol Sci* 162, 179-184

McGlone J (1980): Sex differences in human brain asymmetry: Critical survey. *Behav Brain Sci* 8, 215-263

Meister IG, Boroojerdi B, Foltys H, Sparing R, Huber W, Töpper R (2003): Motor cortex hand area and speech: implications for the development of language. *Neuropsychologia* 41, 401-406

Merton PA, Morton HB (1980): Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject. *Nature* 285, 227

Meyer BU, Rörich S (1996): Callosally and corticospinally mediated motor responses induced by transcranial magnetic stimulation in man originate from the same motor cortex region. *J Physiol* 491, 119

Meyer BU, Britton TC, Klotten H, Steinmetz H, Benecke R (1991): Coil placement in magnetic brain stimulation related to skull and brain anatomy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 81, 38-46

Meyer BU, Rörich S, Gräfin von Einsiedel H, Kruggel F, Weindl A (1995): Inhibitory and excitatory interhemispheric transfers between motor cortical areas in normal humans and patients with abnormalities of the corpus callosum. *Brain* 118, 429-440

Meyer BU, Rörich S, Woiciechowsky C (1998): Topography of fibers in the human corpus callosum mediating interhemispheric inhibition between the motor cortices. *Ann Neurol* 43,

360-369

Morsella E, Krauss RM (2004): The role of gestures in spatial working memory and speech. *Am J Psychol* 117, 411-424

Musso M, Weiller C, Kiebel S, Müller SP, Bülow P, Rijntjes M (1999): Training-induced brain plasticity in aphasia. *Brain* 122, 1781-1790

Nadoleczny M. Kurzes Lehrbuch der Sprach- und Stimmheilkunde mit besonderer Berücksichtigung des Kindesalters. Verlag von F.C.W. Vogel, Leipzig 1926

Naeser MA, Palumbo CL, Helm-Estabrooks N, Stiassny-Eder D, Albert ML (1989): Severe nonfluency in aphasia. Role of the medial subcallosal fasciculus and other white matter pathways in recovery of spontaneous speech. *Brain* 112, 1-38

Nass R (1985): Mirror movement asymmetries in congenital hemiparesis: the inhibition hypothesis revisited. *Neurology* 35, 1059-1062

Natke U, Stottern. Erkenntnisse, Theorien, Behandlungsmethoden. 2. Auflage; Verlag Hans Huber, Bern 2005

Netz J, Ziemann U, Hömberg V (1995): Hemispheric asymmetry of transcallosal inhibition in man. *Exp Brain Res* 104, 527-533

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

Niehaus L, von Alt-Stutterheim K, Rörich S, Meyer BU (2001): Abnormal postexcitatory and interhemispheric motor cortex inhibition in writer's cramp. *J Neurol* 248, 51-56

Nyffeler T, Wurtz P, Lüscher HR, Hess CW, Senn W, Pflugshaupt T, von Wartburg R, Lüthi M, Müri RM (2006): Extending lifetime of plastic changes in the human brain. *Eur J Neurosci* 24, 2961-2966

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

Olivares R, Montiel J, Aaboitz F (2001): Species differences and similarities in the fine structure of the mammalian corpus callosum. *Brain Behav Evol* 57, 98-105

O'Sullivan M, Jones DK, Summers PE, Morris RG, Williams SC, Markus HS (2001a): Evidence for cortical "disconnection" as a mechanism of age-related cognitive decline. *Neurology* 57, 632-638

O'Sullivan M, Summers PE, Jones DK, Jarosz JM, Williams SC, Markus HS (2001b): Normal-appearing white matter in ischemic leukoaraiosis: a diffusion tensor MRI study. *Neurology* 57, 2307-2310

Padberg F, Zwanzger P, Keck ME, Kathmann N, Mikhael P, Ella R, Rupprecht P, Thoma H, Hampel H, Toschi N, Möller HJ (2002): Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depression: relation between efficacy and stimulation intensity. *Neuropsychopharmacology* 27, 638-645

Paden EP, Yairi E, Ambrose NG (1999): Early childhood stuttering II: Initial status of phonological abilities. *J Speech Lang Hear Res* 42, 1113-1124

Pascual-Leone A, Gates JR, Dhuna A (1991): Induction of speech arrest and counting errors with rapid-rate transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 41, 697-702

Pascual-Leone A, Cohen LG, Shotland LI, Dang N, Pikus A, Wassermann EM, Brasil-Neto JP, Valls-Sole J, Hallett M (1992): No evidence from hearing loss in humans due to transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 42, 647-651

Pascual-Leone A, Houser CM, Reese K, Shotland LI, Grafman J, Sato S, Valls-Solé J, Brasil-Neto JP, Wassermann EM, Cohen LG, et al. (1993): Safety of rapid-rate transcranial magnetic stimulation in normal volunteers. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 89, 120-130

Pascual-Leone A, Rubio B, Pallardo F, Catala MD (1996): Rapid-rate transcranial magnetic stimulation of left dorsolateral prefrontal cortex in drug-resistant depression. *Lancet* 348, 233-237

Patton HD, Amassian VE (1954): Single and multiple-unit analysis of cortical stage of pyramidal tract activation. *J Neurophysiol* 17, 345-363

Penfield W, Boldrey A (1937): Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation. *Brain* 60, 389-443

Plessen KJ, Grüner R, Lundervold A, Hirsch JG, Xu D, Bansal R, Hammar A, Lundervold AJ, Wentzel-Larsen T, Lie SA et al. (2006): Reduced white matter connectivity in the corpus callosum of children with Tourette syndrome. *J Child Psychol Psychiatry* 47, 1013-1022

Powell HW, Parker GJ, Alexander DC, Symms MR, Boulby PA, Wheeler-Kingshott CA, Barker GJ, Noppeney U, Koepp MJ, Duncan JS (2006): Hemispheric asymmetries in language-related pathways: a combined functional MRI and tractography study. *Neuroimage* 32, 388-399

Preibisch C, Neumann K, Raab P, Euler HA, von Gudenberg AW, Lanfermann H, Giraud AL (2003): Evidence for compensation for stuttering by the right frontal operculum. *Neuroimage* 20, 1356-1364

Pujol J, Vendrell P, Junqué C, Martí-Vilalta JL, Capdevila A (1993): When does human brain development end? Evidence of corpus callosum growth up to adulthood. *Ann Neurol* 34, 71-75

Pujol J, Deus J, Losilla JM, Capdevila A (1999): Cerebral lateralization of language in normal left-handed people studied by functional MRI. *Neurology* 52, 1038-1043

Pulvermüller F, Hauk O, Nikulin VV, Ilmoniemi RJ (2005): Functional links between motor and language systems. *Eur J Neurosci* 21, 793-797

Radanovic M, Scaff M (2003): Speech and language disturbances due to subcortical lesions. *Brain Lang* 84, 337-352

Rauscher FH, Krauss RM, Chen YS (1996): Gesture, speech, and lexical access: the role of lexical movements in speech production. *Psychol Sci* 7, 226-231

Ridding MC, Inzelberg R, Rothwell JC (1995): Changes in excitability of motor cortical circuitry in patients with Parkinson's disease. *Ann Neurol* 37, 181-188

Ridding MC, Brouwer B, Nordstrom MA (2000): Reduced interhemispheric inhibition in musicians. *Exp Brain Res* 133, 249-253

Riley GD: Stuttering Severity Instrument for Children and Adults. 3rd edition, Pro-Ed, Austin, 1994

Ringo CC, Dietrich S (1995): Neurogenic stuttering: An analysis and critique. *J Med Speech Lang Pathol* 3, 111-222

Ringo JL, Doty RW, Demeter S, Simard PY (1994): Time is of the essence: a conjecture that hemispheric specialization arises from interhemispheric conduction delay. *Cereb Cortex* 4, 331-343

Rizzolatti G, Arbib MA (1998). Language within our grasp. *Trends Neurosci* 21, 188–194

Rizzolatti G, Craighero L (2004): The mirror-neuron system. *Annu Rev Neurosci* 27, 169-192

Rizzolatti G, Fadiga L, Gallese V, Fogassi L (1996): Premotor cortex and the recognition of motor actions. *Brain Res Cogn Brain Res* 3, 131-141

Rösler KM, Hess CW, Heckmann R, Ludin HP (1989): Significance of shape and size of the stimulating coil in magnetic stimulation of the human motor cortex. *Neurosci Lett* 100, 347-352

Roessner V, Banaschewski T, Uebel H, Becker A, Rothenberger A (2004): Neuronal Network models of ADHD – Lateralization with respect to interhemispheric connectivity reconsidered. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 13, 71-79

Roick H, von Giesen HJ, Benecke R (1993): On the origin of the postexcitatory inhibition seen after transcranial magnetic brain stimulation in awake human subjects. *Exp Brain Res* 94, 489-498

Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A; Safety of TMS Consensus Group (2009): Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol* 120, 2008-2039

Rossini PM, Barker AT, Berardelli A, Caramia MD, Caruso G, Cracco RQ, Dimitrijevic MR, Hallett M, Katayama Y, Liicking CH et al. (1994): Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine

clinical application. Report of an IFCN committee. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 91, 79-92

Rothenberger A, Johannsen HS, Schulze H, Amorosa H, Rommel D: Medikamente und Stottern. Wirkung von Tiaprex auf Stottern bei älteren Kindern und Jugendlichen. Forschungsberichte aus der phoniatischen Ambulanz der Universität Ulm, Ulm 1994

Rothwell JC (1997): Techniques and mechanisms of action of transcranial stimulation of the human motor cortex. *J Neurosci Methods* 74, 113-122

Rothwell JC, Thompson PD, Day BL, Boyd S, Mardsen CD (1991): Review Article, Stimulation of the human motor cortex through the scalp. *Exp Physiol* 76, 159-200

Rothwell JC, Hallet M, Berardelli A, Eisen A, Rossini P, Paulus W (1999): Magnetic stimulation: motor evoked potentials International Federation of Clinical Neurophysiology. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 52, 97-103

Rudiak D, Marg E (1994): Finding the depth of magnetic brain stimulation: a re-evaluation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 93, 358-371

Salmelin R, Schnitzler A, Schmitz F, Freund HJ (2000): Single word reading in developmental stutterers and fluent speakers. *Brain* 123, 1184-1202

Sandrieser P, Schneider P. Stottern im Kindesalter. 3. Auflage; Thieme Verlag, Stuttgart 2008

Scamvougeras A, Kigar DL, Jones D, Weinberger DR, Witelson SF (2003): Size of the human corpus callosum is genetically determined: an MRI study in mono and dizygotic twins. *Neurosci Lett* 338, 91-94

Schiebler TH, Schmidt W, Zilles K. Anatomie. Zytologie, Histologie, Entwicklungsgeschichte, makroskopische und mikroskopische Anatomie des Menschen. 8. Auflage, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1999

Schlaug G, Jancke L, Huang Y, Staiger JF, Steinmetz H (1995): Increased corpus callosum size in musicians. *Neuropsychologia* 33, 1047-1055

Schmithorst VJ, Wilke M, Dardzinski BJ, Holland SK (2002): Correlation of white matter diffusivity and anisotropy with age during childhood and adolescence: a cross-sectional diffusion-tensor MR imaging study. *Radiology* 222, 212-218

Schurch B, Dollfus P (1998): The 'Dejerines': an historical review and homage to two pioneers in the field of neurology and their contribution to the understanding of spinal cord pathology. *Spinal Cord* 36, 78-86

Selnes OA (2000): The ontogeny of cerebral language dominance. *Brain Lang* 71, 217-220

Sheehan JG. Stuttering: Research and Therapie. Harper & Row Verlag, New York 1979

Siebner H, Ziemann U. Das TMS-Buch. Transkranielle Magnetstimulation. Springer Medizin Verlag, Heidelberg 2007

Sommer M, Koch MA, Paulus W, Weiller C, Büchel C (2002a): Disconnection of speech-relevant brain areas in persistent developmental stuttering. *Lancet Neurol* 1, 407

Sommer M, Wu T, Tergau F, Paulus W (2002b): Intra- and interindividual variability of motor responses to repetitive transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol* 113, 265-269

Sommer M, Wischer S, Tergau F, Paulus W (2003): Normal intracortical excitability in developmental stuttering. *Mov Disord* 18, 826-830

Starkweather WC, Franklin S, Smigo TM (1984). Vocal and finger reaction times in stutterers and nonstutterers: differences and correlations. *J Spech Hear Dis* 27, 193-196

Steinmetz H, Volkman J, Jäncke L, Freund HJ (1991): Anatomical left-right asymmetry of language-related temporal cortex is different in left- and right-handers. *Ann Neurol* 29,315-319

Stern JA, Gold S, Hoine H, Barocas VS. Towards a more refined analysis of the "overflow" or "associated movement" phenomenon. In: Siva Sankar DV Mental health in children, Vol 2. PJD, Westbury, New York 1976; 113-128

St. Louis K, Daly DA. Cluttering: Past, present and future. In: C.W. Starkweather und H.F.M. Peters, Proceedings of the First World Congress of Fluency Disorders. The International Fluency Association, The Netherlands: University Press, Nijmegen, 1995, 659-662

Sussman HM, MacNeilage PF (1975): Studies of hemispheric specialization for speech production. *Brain Lang* 2, 131-151

Swift WJ, Swift EW, Arellano M (1975): Haloperidole as a treatment for adult stuttering. *Compr Psychiatry* 16, 61-67

Szaflarski JP, Holland SK, Schmithorst VJ, Byars AW (2006): An fMRI study of language lateralization in children and adults. *Hum Brain Mapp* 27, 202-212

Tergau F, Sommer M, Nitsche MA, Paulus W (2001): Transkranielle Kortextstimulation beim Menschen. *Neuroforum* 2001, 69-76

Tokimura H, Tokimura Y, Oliviero A, Asakura T, Rothwell JC (1996): Speech-induced changes in corticospinal excitability. *Ann Neurol* 40, 628-634

Tomasch J (1954): Size, distribution, and number of fibres in the human corpus callosum. *Anat Rec* 119, 119-135

Traversa R, Cicinelli P, Oliveri M, Giuseppina Palmieri M, Filippi MM, Pasqualetti P, Rossini PM (2000): Neurophysiological follow-up of motor cortical output in stroke patients. *Clin Neurophysiol* 111, 1695-1703

Travis LE (1978): The cerebral dominance theory of stuttering 1931-1978. *J Speech Lang Hear Res* 43, 275-281

Trepel M. Neuroanatomie. Struktur und Funktion. 3. Auflage; Urban und Fischer. München, Jena 2004

Ueno S, Tashiro T, Harada K (1988): Localised stimulation of neural tissues in the brain by means of paired configuration of time-varying magnetic fields. *J Appl Phys* 64, 5862-5864

Vernooij MW, Smits M, Wielopolski PA, Houston GC, Krestin GP, van der Lugt A (2007): Fiber density asymmetry of the arcuate fasciculus in relation to functional hemispheric language lateralization in both right- and left-handed healthy subjects: a combined fMRI and DTI study. *Neuroimage* 35, 1064-1076

Volpe JJ (1981): Neurology of the newborn. Major Probl Clin Pediatr 22, 1-648

von Giesen HJ, Roick H, Benecke R (1994): Inhibitory actions of motor cortex following unilateral brain lesions as studied by magnetic brain stimulation. Exp Brain Res 99, 84-96

Wassermann EM (1998): Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the safety of repetitive transcranial magnetic stimulation. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 108, 1-16

Webster WG, Ryan CR (1991): Task complexity and manual reaction times in people who stutter. J Speech Hear Res 34, 708-714

Weiller C (1998): Imaging recovery from stroke. Exp Brain Res 123, 13-7

Werhahn KJ, Lieber J, Classen J, Noachtar S (2000): Motor cortex excitability in patients with focal epilepsy. Epilepsy Res 41, 179-189

Wernicke C. Der aphasische Symptomenkomplex. In: Cohn, Weigert, Breslau 1874; (Reprint: Springer-Verlag, Heidelberg 1974)

Williams DE, Silverman FH (1968): Note concerning articulation of school-age stutterers. Percept Mot Skills 27, 713-714

Wittstock M, Wolters A, Benecke R (2007): Transcallosal inhibition in amyotrophic lateral sclerosis. Clin Neurophysiol 118, 301-307

Yairi E, Ambrose NG (1999): Early childhood stuttering I: persistency and recovery rates. J Speech Lang Hear Res 42, 1097-1112

Ziegler W, Kilian B, Deger K (1997): The role of the left mesial frontal cortex in fluent speech: evidence from a case of left supplementary motor area hemorrhage. Neuropsychologia 35, 1197-1208

Ziemann U, Rothwell JC (2000): I-waves in motor cortex. J Clin Neurophysiol 17, 397-405

Ziemann U, Netz J, Szelényi A, Hömberg V (1993): Spinal and supraspinal mechanisms contribute to the silent period in the contracting soleus muscle after transcranial magnetic

stimulation of human motor cortex. *Neurosci Lett* 156, 161-171

Ziemann U, Winter M, Reimers CD, Reimers K, Tergau F, Paulus W (1997): Impaired motor cortex inhibition in patients with amyotrophic lateral sclerosis. Evidence from paired transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 49, 1292-1298

9 Anhang: Patienteninformationen

Zentrum Neurologie
Abteilung Neurologie (Prof. Dr. M. Bähr)
Abteilung Klinische Neurophysiologie (Prof. Dr. W. Paulus)



Universität Göttingen

Abteilung Klinische Neurophysiologie

Robert-Koch-Str. 40
37075 Göttingen, Germany

Telefon und email von
Priv. Doz. Dr. M. Sommer

Tel. 0551 39-84 53
Fax: 0551 39-81 26

msommer@gwdg.de

Information für Patienten mit in der Kindheit entstandenem Stottern über die Untersuchung der Erregbarkeit der motorischen Hirnrinde beider Hirnhälften mittels Magnetstimulation

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient!

Sie stottern seit der Kindheit. Bei Stotternden wird ein gestörtes Zusammenspiel beider Gehirnhälften vermutet. Wir ersuchen Sie daher um Teilnahme an einer Studie, bei der wir die Signalübertragung im Gehirn untersuchen wollen. Es handelt sich um eine Untersuchung, bei der mittels durch die Kopfhaut und den Schädel (transkraniell) gegebenen Magnetimpulsen mit Einzel- oder Doppelreizen Erregungs- und Hemmungsvorgänge im Bereich Ihrer motorischen Hirnrinde beider Hirnhälften gemessen werden sollen.

Es handelt sich um einen einzelnen Untersuchungstermin, der ca. 1,5 Stunden dauert. Da die Teilnahme an der Studie für Sie mit zusätzlichem Aufwand verbunden ist, bitten wir Sie, die nachfolgende Aufklärung sorgfältig zu lesen und danach zu entscheiden, ob Sie an der Untersuchung teilnehmen wollen.

Die Untersuchungsablauf ist wie folgt:

Teil 1: Zunächst untersuchen wir die Erregbarkeit der für die Arme zuständigen Gehirnzellen. Dies erfolgt für jede Hirnhälfte getrennt. Dazu wollen wir die sogenannte transkranielle Magnetstimulation verwenden. Dies ist eine nicht-invasive und schmerzfreie Untersuchungsmethode. Die bereits vorliegenden, umfangreichen Erfahrungen haben gezeigt, dass dieses Verfahren risiko- und nebenwirkungsarm ist, wenn die Ausschlusskriterien beachtet werden (siehe unten). In seltenen Fällen ist mit Auftreten von Müdigkeit und Kopfschmerzen zu rechnen. Die Stimulation erfolgt mittels einer Reizspule, die auf Ihren Kopf aufgelegt wird. Bei überschwelliger Stimulation werden Sie eine leichte unwillkürliche Zuckung in einigen Muskeln der Hand verspüren. Mit Oberflächenelektroden werden wir von einem Ihrer Handmuskeln diese Zuckungen registrieren.

Teil 2: Anschließend wollen wir eine ähnliche Untersuchung durchführen, wobei beide Hirnhälften in bestimmten zeitlichen Abständen gereizt werden; Sie werden also ein Zucken beider Hände bemerken. Ziel ist es, die Wechselwirkung beider Hirnhälften besser zu verstehen.

Insgesamt erhalten Sie in bei dieser Untersuchung ca. 700 Magnetreize, der Abstand zwischen zwei Reizepaaren beträgt wenigstens 4 Sekunden.

Bitte beachten Sie, dass Sie von dieser Untersuchung keinen unmittelbaren Vorteil haben werden. Falls einer der folgenden Punkte auf Sie zutrifft, ist eine Teilnahme an der Studie nicht möglich:

1. Herzschrittmacher
2. Metallimplantate im Kopfbereich (*in den Kopfbereich eingesetztes Metall*, z.B. Clips nach Operation eines intrazerebralen Aneurysmas (*Gefäßaussackung im Bereich der Gehirngefäße*), Implantation eine künstlichen Hörschnecke)
3. Alter < 18 oder > 80 Jahre.
4. Intrazerebrale Ischämien (*Mangeldurchblutung des Gehirns/Schlaganfall*)/Blutungen in der Vorgeschichte.
5. Hinweise auf epileptische Anfälle in der Vorgeschichte.

6. Vorliegen einer gravierenden internistischen (*Erkrankung der inneren Organe*) oder psychiatrischen (*seelische Erkrankung*) Vorerkrankung, insbesondere Schizophrenie oder Manie (*Erkrankung des Gemütes mit gehobener Stimmung*).
7. Schwangerschaft oder Stillperiode
8. Drogen und/oder Alkoholabhängigkeit
9. Rezeptive oder globale Aphasie (*Störung des Sprachverständnisses bzw. zusätzlich des Sprechens*)
10. Teilnahme an einer anderen klinischen Prüfung innerhalb der letzten 8 Wochen

Die aus der Studie gewonnenen Daten werden anonymisiert wissenschaftlich ausgewertet. Alle Erfordernisse des Datenschutzes werden dabei beachtet. Die möglichen Risiken sind als sehr gering einzustufen, dennoch wurde eine Probandenversicherung abgeschlossen.

Selbstverständlich ist es Ihnen jederzeit möglich, ohne Angabe von Gründen und ohne daß Ihnen hieraus Nachteile entstehen von der Teilnahme an der Studie zurückzutreten.

Name und Adresse des Leiters der klinischen Prüfung:

Prof. Dr. med. W. Paulus
Abteilung Klinische Neurophysiologie
Robert-Koch-Str. 40
37075 Göttingen

Unterschriften:

Prof. Dr. med. W. Paulus

Priv. Doz. Dr. med. M. Sommer

Zentrum Neurologie

Abteilung Neurologie (Prof. Dr. M. Bähr)

Abteilung Klinische Neurophysiologie (Prof. Dr. W. Paulus)



Universität Göttingen

Abteilung Klinische Neurophysiologie

Robert-Koch-Str. 40
37075 Göttingen, Germany

Telefon und email von
Priv. Doz. Dr. M. Sommer

Tel. 0551 39-84 53
Fax: 0551 39-81 26

msommer@gwdg.de

Einverständniserklärung für Patienten mit in der Kindheit entstandenem Stottern über die Untersuchung der Erregbarkeit der motorischen Hirnrinde beider Hirnhälften mittels Magnetstimulation

Herr/Frau Dr. _____ hat mir heute anhand der Hinweise auf dem Informationsbogen für Teilnehmer an o.g. Studie die Durchführung der Untersuchung erläutert. Ich habe diesbezüglich keine weiteren Fragen mehr und willige hiermit in die dargestellten Untersuchungen ein. Alle mich interessierenden Fragen wurden ausreichend beantwortet. Ich erkläre darüber hinaus, daß ich alle Angaben zur Krankengeschichte wahrheitsgemäß gemacht habe.

Mir ist bekannt, daß ich jederzeit ohne Angabe von Gründen die weitere Untersuchung ablehnen bzw. meine Einverständniserklärung widerrufen kann, ohne daß mir daraus Nachteile entstehen. Ich bin bereit, an der Studie teilzunehmen.

Ich bin damit einverstanden, dass Daten, welche sich aus der Studie ergeben, in anonymisierter Form für wissenschaftliche Publikationen verwendet werden. Alle Befunde sind vertraulich und werden unter strikter Einhaltung des Datenschutzes gehandhabt.

Eine Kopie dieser Erklärung wurde mir überreicht.

Göttingen, den _____

Name der aufklärenden Arztes (in Druckbuchstaben) und Unterschrift

Name des Patienten (in Druckbuchstaben) und Unterschrift

Zentrum Neurologie

Abteilung Neurologie (Prof. Dr. M. Bähr)

Abteilung Klinische Neurophysiologie (Prof. Dr. W. Paulus)



Universität Göttingen

Abteilung Klinische Neurophysiologie

Robert-Koch-Str. 40
37075 Göttingen, Germany

Telefon und email von
Priv. Doz. Dr. M. Sommer

Tel. 0551 39-84 53
Fax: 0551 39-81 26

msommer@gwdg.de

Information für Probanden über die Untersuchung der Erregbarkeit der motorischen Hirnrinde beider Hirnhälften mittels Magnetstimulation

Sehr geehrte Probandin, sehr geehrter Proband!

Wir ersuchen Sie um Teilnahme an einer Studie, bei der wir die Signalübertragung im Gehirn untersuchen wollen. Es handelt sich um eine Untersuchung, bei der mittels durch die Kopfhaut und den Schädel (transkraniell) gegebenen Magnetimpulsen mit Einzel- oder Doppelreizen Erregungs- und Hemmungsvorgänge im Bereich Ihrer motorischen Hirnrinde beider Hirnhälften gemessen werden sollen.

Es handelt sich um einen einzelnen Untersuchungstermin, der ca. 1,5 Stunden dauert. Da die Teilnahme an der Studie für Sie mit zusätzlichem Aufwand verbunden ist, bitten wir Sie, die nachfolgende Aufklärung sorgfältig zu lesen und danach zu entscheiden, ob Sie an der Untersuchung teilnehmen wollen.

Die Untersuchungsablauf ist wie folgt:

Teil 1: Zunächst untersuchen wir die Erregbarkeit der für die Arme zuständigen Gehirnzellen. Dies erfolgt für jede Hirnhälfte getrennt. Dazu wollen wir die sogenannte transkranielle Magnetstimulation verwenden. Dies ist eine nicht-invasive und schmerzfreie Untersuchungsmethode. Die bereits vorliegenden, umfangreichen Erfahrungen haben gezeigt, dass dieses Verfahren risiko- und nebenwirkungsarm ist, wenn die Ausschlusskriterien beachtet werden (siehe unten). In seltenen Fällen ist mit Auftreten von Müdigkeit und

Kopfschmerzen zu rechnen. Die Stimulation erfolgt mittels einer Reizspule, die auf Ihren Kopf aufgelegt wird. Bei überschwelliger Stimulation werden Sie eine leichte unwillkürliche Zuckung in einigen Muskeln der Hand verspüren. Mit Oberflächenelektroden werden wir von einem Ihrer Handmuskeln diese Zuckungen registrieren.

Teil 2: Anschließend wollen wir eine ähnliche Untersuchung durchführen, wobei beide Hirnhälften in bestimmten zeitlichen Abständen gereizt werden; Sie werden also ein Zucken beider Hände bemerken. Ziel ist es, die Wechselwirkung beider Hirnhälften besser zu verstehen.

Insgesamt erhalten Sie in bei dieser Untersuchung ca. 700 Magnetreize, der Abstand zwischen zwei Reizpaaren beträgt wenigstens 4 Sekunden.

Die Ergebnisse dieser Untersuchung wollen wir mit denen von Patienten mit Stottern vergleichen.

Bitte beachten Sie, dass Sie von dieser Untersuchung keinen unmittelbaren Vorteil haben werden. Falls einer der folgenden Punkte auf Sie zutrifft, ist eine Teilnahme an der Studie nicht möglich:

1. Herzschrittmacher
2. Metallimplantate im Kopfbereich (*in den Kopfbereich eingesetztes Metall*, z.B. Clips nach Operation eines intrazerebralen Aneurysmas (*Gefäßaussackung im Bereich der Gehirngefäße*), Implantation einer künstlichen Hörschnecke)
3. Alter < 18 oder > 80 Jahre.
4. Intrazerebrale Ischämien (*Mangeldurchblutung des Gehirns/Schlaganfall*)/Blutungen in der Vorgeschichte.
5. Hinweise auf epileptische Anfälle in der Vorgeschichte.
6. Vorliegen einer gravierenden internistischen (*Erkrankung der inneren Organe*) oder psychiatrischen (*seelische Erkrankung*) Vorerkrankung, insbesondere Schizophrenie oder Manie (*Erkrankung des Gemütes mit gehobener Stimmung*).
7. Schwangerschaft oder Stillperiode

8. Drogen und/oder Alkoholabhängigkeit
9. Rezeptive oder globale Aphasie (*Störung des Sprachverständnisses bzw. zusätzlich des Sprechens*)
10. Teilnahme an einer anderen klinischen Prüfung innerhalb der letzten 8 Wochen

Die aus der Studie gewonnenen Daten werden anonymisiert wissenschaftlich ausgewertet. Alle Erfordernisse des Datenschutzes werden dabei beachtet. Die möglichen Risiken sind als sehr gering einzustufen, dennoch wurde eine Probandenversicherung abgeschlossen.

Selbstverständlich ist es Ihnen jederzeit möglich, ohne Angabe von Gründen und ohne daß Ihnen hieraus Nachteile entstehen von der Teilnahme an der Studie zurückzutreten.

Name und Adresse des Leiters der klinischen Prüfung:

Prof. Dr. med. W. Paulus
Abteilung Klinische Neurophysiologie
Robert-Koch-Str. 40
37075 Göttingen

Unterschriften:

Prof. Dr. med. W. Paulus

Priv. Doz. Dr. med. M. Sommer

Edinburgh Handedness Inventory

(Oldfield 1971)

Name:

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 würden, wenn Sie nicht dazu gezwungen wären, machen Sie bitte zwei Kreuze indem entsprechenden Feld. Falls Sie sich nicht für eine Hand entscheiden können, kreuzen Sie bitte beide Möglichkeiten an.

Einige der Tätigkeiten erfordern beide Hände. In diesem Fall ist der Teil der Tätigkeit bzw. des Objekts dessen Händigkeit gefragt ist in Klammern angegeben.

Bitte versuchen Sie alle Fragen zu beantworten, falls Sie keine Erfahrung mit der genannten Tätigkeiten 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 halten)		
10. Schachtel öffnen (Deckel)		

Auswertung (bitte freilassen)

Summe:

$L.Q. = (\sum R - \sum L) / (\sum R + \sum L) \times 100$

Lateralaty Quotient (L.Q)

SSI-3

G.D. Riley, 1994

Stuttering Severity Instrument

Deutsche Bearbeitung: T. Schneider, 2001

Patient/in: _____

Untersucher in: _____

geb. am: _____

Datum d. Untersuchung: _____

Teil 1: Häufigkeit der Symptomatik

Nichtleser		Leser		Lesen	
Spontansprache		Spontansprache		Lesen	
Prozentsatz	Punkte	Prozentsatz	Punkte	Prozentsatz	Punkte
1	4	1	2	1	2
2	6	2	3		
3	8	3	4	2	4
4-5	10	4-5	5	3-4	5
6-7	12	6-7	6	5-7	6
8-11	14	8-11	7	8-12	7
12-21	16	12-21	8	13-20	8
22 und mehr	18	22 und mehr	9	21 und mehr	9

Punktwert Häufigkeit: _____

Teil 2: Dauer

Durchschnittliche Dauer der drei längsten Stotterereignisse, gerundet auf Zehntelsekunden

Dauer		Punkte
Flüchtig	(0,5 s oder weniger)	2
Halbe Sekunde	(0,5 - 0,9 s)	4
Eine Sekunde	(1,0 - 1,9 s)	6
2 Sekunden	(2,0 - 2,9 s)	8
3 Sekunden	(3,0 - 4,9 s)	10
5 Sekunden	(5,0 - 9,9 s)	12
10 Sekunden	(10,0 - 29,9 s)	14
30 Sekunden	(30,0 - 59,9 s)	16
1 Minute	(60 s oder mehr)	18

Punktwert Dauer: _____

Teil 3: Motorisches Begleitverhalten

0 = nicht vorhanden;

1 = nur bei gezielter Beobachtung wahrnehmbar;

2 = für nicht spezialisierte Beobachter wenig auffallend;

3 = auffällig;

4 = sehr auffällig

5 = wirkt angestrengt und schmerzhaft

Auffällige Geräusche:	z. B. lautes Atmen, Pfeifen, Schlucken, Schnüffeln, Klicklaute	1 2 3 4 5
Grimassieren:	z. B. Anspannen der Kiefermuskulatur, Kiefer aufreißen, Zunge herausstrecken, Aufeinanderpressen der Lippen	1 2 3 4 5
Kopfbewegungen:	z. B. nach hinten, nach vorne, Wegdrehen, Abbruch des Blickkontaktes, ständiges Umherschauen	1 2 3 4 5
Extremitätenbewegungen:	z. B. Arm- und Handbewegungen, Hände vor dem Gesicht, Rumpfbewegungen, Beinbewegungen, Klopfen oder Schaukeln mit den Füßen	1 2 3 4 5

Punktwert Begleitverhalten: _____

Teil 4: Gesamtsumme aller Punktwerte

Häufigkeit _____ + Dauer _____ + Begleitverhalten _____ = _____

Perzentile = _____

Schweregrad = _____

Normentabelle

Vorschulkinder 2;10-5; 11 Jahre

Punktwert	Perzentile	Schweregrad
0-8	1-4	sehr leicht
9-10	5-11	
11-12	12-23	leicht
13-16	24-40	
17-23	41-60	mittelschwer
24-25	61-77	
27-28	78-88	schwer
29-31	89-95	
32 und mehr	96-99	sehr schwer

Schulkinder 6;1-16;11 Jahre

Punktwert	Perzentile	Schweregrad
6-8	1-4	sehr leicht
9-10	5-11	
11-15	12-23	leicht
16-20	24-40	
21-23	41-60	mittelschwer
24-27	61-77	
28-31	78-88	schwer
32-35	89-95	
36 und mehr	96-99	sehr schwer

Erwachsene

17;0 Jahre und älter

Punktwert	Perzentile	Schweregrad
10-12	1-4	sehr leicht
13-17	5-11	
18-20	12-23	leicht
21-24	24-40	
25-27	41-60	mittelschwer
28-31	61-77	
32-34	78-88	schwer
35-36	89-95	
37-46	96-99	sehr schwer

Mittelwert und Standardabweichungen der Ergebnisse in den Subtests und im gesamten SSI-Test für die Testgruppen

Parameter	Vorschulkinder Mittelwert (SA)	Schulkinder Mittelwert (SA)	Erwachsene Mittelwert (SA)
Häufigkeit	11.3 (4.5)	11.7 (4.0)	13.5 (3.2)
Dauer	6.1 (2.7)	6.4 (3.2)	6.9 (2.8)
Begleitverhalten	2.2 (2.6)	3.3 (3.3)	5.4 (3.4)
Gesamt	19.6 (7.5)	21.4 (8.2)	25.7 (7.3)