

Aus der Klinik für Neurologie
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg in Zusammenarbeit
mit dem Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Standort Marburg
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. W.H. Oertel



Entwicklung eines kindgerechten, buchstabenfreien Paradigmas zur
Lateralisierung von Sprache mittels funktioneller transkranieller
Dopplersonographie (fTCD) bei rechtshändigen Kindern
und Jugendlichen

Inauguraldissertation
zur Erlangung des
Doktorgrades der gesamten Humanmedizin

dem Fachbereich Medizin
der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

Nicola Möller
aus Frankenberg (Eder)

Marburg 2007

Angenommen vom Fachbereich Medizin
der Philipps-Universität Marburg am 14.06.2007

Dekan: Prof. Dr. B. Maisch

Referent: Prof. Dr. H.M. Hamer

Koreferent: Prof. Dr. D. Hellwig

Für meine Eltern

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Asymmetrie des Gehirns und Sprachlateralisierung	1
1.2 Plastizität des Gehirns	2
1.3 Epilepsiechirurgie	3
1.4 Invasive präoperative Tests zur Bestimmung der Lateralisierung von Sprache	4
1.4.1 Wada Test.....	4
1.4.2 Elektrische Stimulation.....	8
1.5 Non-invasive präoperative Tests zur Bestimmung der Lateralisierung von Sprache.....	10
1.5.1 Dichotisches Hören.....	10
1.5.2 Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT)	12
1.5.3 Funktionelle Transkranielle Dopplersonographie (fTCD)	14
1.5.3.1 Validität und Reliabilität	14
2. Zielsetzung	17
2.1 Hypothesen	18
3. Probanden und Methoden	19
3.1 Allgemeines	19
3.2 Probanden	19
3.2.1 Akquirierung.....	19
3.2.2 Einschlusskriterien	20
3.2.3 Ausschlusskriterien	20
3.2.4 Abbruchkriterien.....	21
3.3 Messtechniken und Versuchsaufbau	21
3.4 Versuchsablauf.....	24
3.5 Paradigmen	27
3.5.1 Experimentelles Paradigma „Bildbeschreibung“	27
3.5.2 Kontrollparadigma „Wortgenerierung“	29
3.6 Statistische Auswertung	30
4. Ergebnisse	34
4.1 Allgemeines	34
4.1.1 Beispielkurven.....	34

4.1.2 Charakterisierung der Gruppen.....	36
4.2 Gruppe „Jugendliche“	38
4.2.1 Prüfung der Hypothese	38
4.2.2 Lateralitätsindex in der Gruppe “Jugendliche“	40
4.3 Gruppe „Kinder“	42
4.3.1 Prüfung der Hypothese	42
4.3.2 Lateralitätsindex in der Gruppe “Kinder“	42
4.4 Vergleich der Probandengruppen	45
4.4.1 Vergleich nach der Probandengruppen nach visueller Auswahl	48
4.4.2 Vergleich nach Ausschluss deaktivierender Probanden	51
5. Diskussion	54
5.1 Eignung der funktionellen transkraniellen Dopplersonographie für Kinder.....	55
5.2 Bildbeschreibungsparadigma	57
5.2.1 Gruppe „Kinder“	57
5.2.2 Gruppe „Jugendliche“	58
5.3 Wortgenerierungsparadigma	61
5.4 Auswertungsverfahren	62
5.5 Einflussfaktoren	62
5.6 Probanden mit negativer Aktivierung	64
5.7 Limitationen der Studie und Ausblick.....	65
6. Zusammenfassung	67
7. Literaturverzeichnis	70
8. Anhang	84
8.1 Verzeichnis der Abkürzungen	84
8.2 Verzeichnis der Abbildungen	85
8.3 Verzeichnis der Tabellen	86
8.4 Lebenslauf	87
8.5 Verzeichnis der akademischen Lehrer.....	88
8.6 Danksagung	89
8.7 Publikationen	90

1 Einleitung

1.1 Asymmetrie des Gehirns und Sprachlateralisierung

Seit 1860 ist durch Gratiolet (Hughlings-Jackson 1931) die anatomische Asymmetrie der beiden Hirnhemisphären bekannt. Die hieraus resultierenden unterschiedlichen Funktionen wurden hauptsächlich an Patienten mit einseitiger Läsion (Muller et al. 1998; Reilly et al. 1998; Aoyagi et al. 2005) und an Split-Brain Patienten erforscht, bei denen aufgrund einer Epilepsie das Corpus callosum durchtrennt wurde, um eine Erregungsausbreitung von der einen auf die andere Hemisphäre zu verhindern (Riva und Cazzaniga 1986).

Bezüglich der Sprachlateralisierung beschrieben Paul Broca (1865) und Marc Dax als erste, dass eine Verletzung der linken Hemisphäre die Unfähigkeit zu sprechen hervorruft, wohingegen die Sprache bei Schädigung der rechten Hemisphäre nur wenig beeinträchtigt ist. Linkshemisphärische Läsionen können aphasische Störungen hervorrufen, bei rechtshemisphärischen Läsionen kommt es zu Verlusten von Intonation und Betonung (Aprosodie; Ross et al. 1997). Ebenso wurde eine Beeinträchtigung von pragmatischen Sprachfunktionen in Verarbeitung und Produktion beschrieben, d.h. Äußerungen können nicht mehr kontextbezogen interpretiert werden, Sprichwörter und Metapher werden nicht verstanden, und der Patient ist nicht in der Lage Ironie zum Ausdruck zu bringen (Brownell 1988).

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass linkshemisphärische Schädigungen von sprachtragenden Arealen zu unterschiedlichen Graden der Aphasie, Alexie und Agraphie (Barton et al. 1965) führen, während Läsionen der rechten Hemisphäre zu rezeptiven und produktiven Defiziten hinsichtlich Sprachmelodie, Rhythmus und Konnotation führen können.

Die Blutversorgung der Sprachzentren wird durch die Arteria cerebri media (ACM) gewährleistet, die aus der A. carotis interna hervorgeht und die stärkste der drei großen Gehirnarterien ist. Sie verläuft zwischen Temporallappen und Inselrinde in die Fossa lateralis, wo sie sich in ihre Endäste aufteilt, die sich lateral entlang der Hemisphäre ausbreiten. Von

allen intrakraniellen Arterien ist die ACM am häufigsten von einer Mangeldurchblutung bei Arteriosklerose oder Gefäßruptur betroffen. Bei Ausfall der Blutversorgung in der sprachdominanten Hemisphäre kann es zur globalen Aphasie kommen, da sowohl das sensorische Wernicke-Sprachzentrum als auch das motorische Broca-Sprachzentrum betroffen sind. Durch Minderversorgung des Gyrus angularis tritt gleichzeitig eine Agraphie (Schreibunfähigkeit) auf. Sind nur einzelne Äste der Arterie betroffen, so können die genannten Symptome auch isoliert auftreten.

1.2 Plastizität des Gehirns

Plastizität des Gehirns wird in hohem Maße vom Lebensalter beeinflusst. Es lassen sich hinsichtlich der Sprachfunktionen 4 Altersklassen abgrenzen:

- unter 1 Lebensjahr:

Wird das Gehirn bereits im ersten Lebensjahr geschädigt, so ist die Erholung meist schlecht. Es resultieren größere IQ-Verluste als bei Läsionen nach dem ersten Lebensjahr (Riva und Cazzaniga 1986).

- zwischen 1. - 5. Lebensjahr:

Gute Reorganisation der Sprachfunktion, die nahezu vollständig von der rechten Hemisphäre übernommen wird (Hecaén 1976); der verbale IQ sinkt nicht (Woods 1980).

- 6. – 40. Lebensjahr:

Meist keine vollständige Reorganisation möglich, mit steigendem Alter nimmt die Erholungsrate ab; die Übernahme von Funktionen geschieht hauptsächlich intrahemisphärisch (Rasmussen und Milner 1977).

- ab 40. Lebensjahr:

Meist keine vollständige Reorganisation möglich, die Regeneration im 1. Jahr nach Läsion geschieht hauptsächlich intrahemisphärisch, im weiteren Verlauf ist eine – deutlich langsamere – Erholung durch Kompensation in der kontralateralen Hemisphäre möglich (Mimura et al. 1998). Mit altersabhängigem Verlust der funktionellen Reservekapazität werden

zunehmend Kompensationsmechanismen eingesetzt (Orlandi und Murri 1996).

Rasmussen und Milner (1977) konnten zeigen, dass Sprachzentren nur in die andere Hemisphäre transferiert werden, wenn die Sprachzentren der dominanten Hemisphäre direkt betroffen sind. Die Affinität zur dominanten Hemisphäre ist so stark, dass der Wechsel auf die andere Hemisphäre sich oft nur partiell vollzieht.

Es wird angenommen, dass als Voraussetzung für Plastizität der Sprache eine Gehirnhälfte intakt sein muss, da einige Fälle beschrieben worden sind, in denen nach bilateraler Läsion im Kindesalter kaum Sprachvermögen erworben wurde (Vargha-Khadem et al. 1985).

Mehrere Studien deuten daraufhin, dass man besonders bei Epilepsiepatienten nicht von den ca. 95% linkshemisphärischer Dominanz der rechtshändigen Normalbevölkerung ausgehen kann, vor allem wenn der Krankheitsbeginn in der frühen Kindheit liegt oder der Patient Linkshänder ist (Helmstaedter et al. 1997; Springer et al. 1999). Springer et al. (1999) führten eine Studie an 50 rechtshändigen Epilepsiepatienten durch, die bezüglich der Sprachlateralisierung mit fMRI untersucht wurden. Linkshemisphärische Dominanz fand sich lediglich bei 78% der Patienten, 16% wiesen eine bilaterale Verteilung auf, 6% waren rechtsdominant.

1.3 Epilepsiechirurgie

Ziel der "Epilepsiechirurgie" ist die Anfallsfreiheit. Für eine prächirurgische Epilepsiediagnostik kommen daher Patienten mit einer fokalen Epilepsie in Frage, bei denen Antikonvulsiva keine Anfallsfreiheit erzielen konnten. Es wird geschätzt, dass etwa 5-10% aller Epilepsiepatienten die Voraussetzungen für einen epilepsiechirurgischen Eingriff erfüllen (Engel, Jr. 1993).

Um postoperative Defizite zu vermeiden, muss einerseits präoperativ das betroffene Kortexareal möglichst genau identifiziert werden, andererseits ist es wichtig, die Lage der eloquenten Areale zu erfassen, um diese bei

einer Operation nicht zu schädigen. Im Vorfeld einer Temporallappenresektion, die heutzutage am häufigsten durchgeführt wird, interessieren besonders die sprachassoziierten Areale. Hierbei kann man nicht von der Verteilung der Normalpopulation ausgehen, da Epilepsiepatienten häufig, aufgrund einer zerebralen Umstrukturierung durch Läsionen in der Kindheit, eine größere Variabilität hinsichtlich der sprachrelevanten Areale aufweisen (s.o.). Die Diagnostik muss also in der Lage sein, die Hemisphärendominanz für Sprache zweifelsfrei zu bestimmen bei möglichst geringem Morbiditätsrisiko der diagnostischen Methode.

1.4 Invasive präoperative Tests zur Bestimmung der Lateralisierung von Sprache

1.4.1 Wada-Test

Als präoperative diagnostische Maßnahme vor epilepsiechirurgischen Eingriffen wird als Goldstandard der sogenannte Wada-Test (Intracarotid Amobarbital Procedure = IAP) zur Evaluation der Sprachfunktionen des Patienten durchgeführt.

Die Anästhesie einer Hemisphäre wurde erstmals von W. James Gardner 1941 angewandt, um prächirurgisch die Sprachdominanz von linkshändigen Epilepsiepatienten zu bestimmen (Gardner 1941). Gardner brachte durch ein kleines Bohrloch direkt Procainhydrochlorid auf die Oberfläche des Gehirns auf.

Auf der Suche nach einem Mittel um die Nebenwirkungen der Elektrokrampftherapie zu lindern, verabreichte Dr. Juhn Wada 1949 erstmals 15 psychiatrischen Patienten ein kurzwirksames Barbiturat direkt in die A. carotis interna, woraufhin er bei temporärer Anästhesie der linken Hemisphäre neben den erwarteten kontralateralen Paralysen unterschiedliche Grade der Aphasie beobachtete (Wada 1997).

Somit eignete sich dieses Verfahren um vor epilepsiechirurgischen Eingriffen die sprachtragende Hemisphäre zu identifizieren. Später wurde das Verfahren von Milner (Milner et al. 1962) und Blume (Blume et al.

1973) um verschiedene Gedächtnistests erweitert, so dass es im Bereich des Möglichen war auch postoperative Gedächtnisverluste zu evaluieren (Knake et al. 2004).

Vor dem eigentlichen Wada-Test wird heutzutage ein transfemorales cerebrales Angiogramm durchgeführt um anatomische Abnormitäten zu erkennen, und das Ausmaß eines etwaigen Crossflows zwischen den beiden Hemisphären zu bestimmen. Der Katheter verbleibt anschließend in der Arteria carotis interna. Der Patient beginnt nun laut zu zählen und hält die Arme nach oben gestreckt. Gleichzeitig wird durch den Katheter z.B. 100-125mg Amobarbital über 3-5s appliziert, wobei die zu operierende Seite in der Regel zuerst untersucht wird. Die Wirkung tritt sofort ein und äußert sich durch eine Hemiparese kontralateral zur injizierten Seite. Ist die sprachdominante Hemisphäre anästhesiert, resultiert eine Aphasie, die sich durch eine klinische Testung diagnostizieren lässt. Nach ca. 5 Minuten regeneriert sich die Sprachfunktion (Acharya und Dinner 1997). Darüber hinaus werden je nach Zentrum verschiedene Gedächtnistestungen durchgeführt. Nach einem Intervall von meist 30 Minuten, das zur vollständigen Erholung nach der 1. Injektion benötigt wird, wird der Katheter in die kontralaterale Arteria carotis interna gelegt und der Test wird wiederholt, nachdem die kontralaterale Hemisphäre anästhesiert worden ist.

Im Zustand der Hemianästhesie werden verschiedene Sprachfunktionen getestet. Dies sind im allgemeinen Lesen, Benennen von Gegenständen, spontane Sprache, Verständnis und Wiederholen von Worten. Hierbei stellen Perseverationen und Paraphasien sensitivere Parameter für eine Einschränkung der Sprachfunktion dar als ein kompletter Sprachverlust, der auch motivationsbedingt, bzw. als Folge der Sedierung vorkommen kann (Benbadis et al. 1998). Während der gesamten Untersuchung wird kontinuierlich ein EEG abgeleitet um Anfallsmuster auszuschließen (Kurthen et al. 1992; Rosenow et al. 1997).

Im Wada-Test zeigt sich, ob eine bestimmte Funktion auch ohne Beitrag der inaktivierten Bezirke ausgeführt werden kann. Durch Inaktivierung der

anästhesierten Areale kann der postoperative Status simuliert werden. Er stellt also ein "Läsionsmodell" dar.

Der Wada-Test ist allerdings mit hohen Kosten, großem Personalaufwand sowie einem stationären Aufenthalt des Patienten verbunden (Rausch et al. 1993; Rihs et al. 1999). Daneben erfordert die Untersuchung vom Patienten ein sehr hohes Maß an Kooperation, die nicht jeder Patient aufbringen kann (Hamer et al. 2000). Es handelt sich um einen invasiven Test mit geringer, jedoch nicht vernachlässigbarer Morbidität (Woods et al. 1988; Loring et al. 1992). Das Morbiditätsrisiko lag in einer Studie von Rausch et al. (Rausch et al. 1993) zwischen 0 und 5%, wobei ein überwiegender Teil der Zentren (79%) eine Morbidität <1% aufwies. In 10% der epilepsiechirurgischen Zentren wurde darauf verzichtet ein Angiogramm vor dem Wada-Test zu erstellen um Gefäßverbindungen zwischen vorderem und hinterem Kreislauf auszuschließen, aufgrund derer das Amobarbital in den Hirnstamm gelangen und so ein Atemstillstand resultieren könnte (Rausch und Risinger 1990).

Die Reliabilität des Wada-Tests wurde in der Vergangenheit kontrovers diskutiert. Ein Problem stellt die Tatsache dar, dass kein verbindlicher Standard für die Durchführung des Verfahrens existiert. Die Protokolle unterscheiden sich in der Amobarbitaldosis (Snyder et al. 1990), den präsentierten Items (Mader et al. 2004), dem Zeitpunkt der Präsentation sowie der Auswertung (Dodrill 1993), was zu unterschiedlichen Ergebnissen führt (Rausch et al. 1993). Auch der Zeitpunkt der zweiten Injektion ist nicht einheitlich festgelegt. Einige Zentren geben die Zeit zwischen den Injektionen mit 30 Minuten an, es wurden jedoch EEG-Veränderungen bis 40 Minuten nach der ersten Injektion beobachtet (Selwa et al. 1997). Andere Studien fanden signifikant bessere Ergebnisse, wenn die zweite Injektion erst am folgenden Tag durchgeführt wurde (Grote et al. 1999). Die Reihenfolge der Anästhesie beider Hemisphären scheint ebenso eine Rolle in der Auswertung der Ergebnisse zu spielen, da Bewusstseinsstörungen häufiger bei Anästhesie der dominanten linken Hemisphäre auftreten (Glosser et al. 1999).

In der Literatur lassen sich divergierende Studien finden, die Angaben zur Retest-Reliabilität machen (McGlone und MacDonald 1989; Novelly und Williamson 1989; Jones-Gotman 1992). Novelly und Williamson fanden beispielsweise bei 25 Patienten mit gescheitertem ersten Versuch nur 4 erneute Versager bei Test-Wiederholung (Novelly und Williamson 1989). Die restlichen 21 Patienten wurden operiert und waren anschließend beschwerdefrei, sie wiesen keine kognitiven Defizite auf. Auch Dinner et al. fanden einen hohen Anteil abweichender Ergebnisse bei einer zweiten Testung (Dinner et al. 1987). Andere Studien fanden eine höhere Retest-Reliabilität und argumentieren, dass Wada-Tests nur in unklaren Fällen wiederholt werden müssen, was von vornherein eine niedrige Retest-Reliabilität erwarten lässt (McGlone und MacDonald 1989). Auch wenn der Anteil falsch-negativer Tests als sehr gering eingeschätzt wird, berichteten Barr et al. von einem Patienten, der nach unauffälligem Test ein postoperatives Defizit aufwies (Barr et al. 1992).

Der Wada-Test ist nicht in der Lage Aufschluss über die Lokalisation der sprachtragenden Areale zu geben, er kann nur die Lateralisierung zeigen. Mit dem Wada-Test kann zwar die Sprache überprüft werden, bei der Testung anderer Funktionen muss jedoch immer die verminderte Sprachfähigkeit bei Anästhesie der dominanten Hemisphäre miteinbezogen werden. Mehrere Studien zeigen, dass es bei der Vorhersage von postoperativen Gedächtnisverlusten einen hohen Anteil falsch-positiver Ergebnisse gibt (Novelly und Williamson 1989; Loring et al. 1990a). McGlone et al. kamen in einer Studie mit 4 unterschiedlichen Protokollen zur Erfassung von Amnesie außerdem zu dem Schluss, dass lediglich globale Amnesien suffizient erkannt werden, nicht jedoch leichtere Formen (McGlone et al. 1999).

Die Erfahrung mit Wada-Tests an Kindern ist nach wie vor gering (Acharya und Dinner 1997). Hinsichtlich der Anwendbarkeit bei Kindern besteht oftmals das Problem, dass diese aufgrund der durch das Amobarbital hervorgerufenen Somnolenz die erforderlichen Aufgaben nicht oder lediglich insuffizient durchführen können. In einer Studie konnten die Daten von über einem Drittel der untersuchten Kinder

zwischen 5-12 Jahren aufgrund von Agitation oder Sopor nicht ausgewertet werden (Hamer et al. 2000). Als Faktoren für einen erfolglosen Wada-Test wurden hierbei Alter < 10 J., IQ < 80 und die Lokalisation der Epilepsie in der linken Hemisphäre identifiziert. Desweiteren sind Angstzustände bei Kindern, die sich diesem Test unterziehen sollen häufig, so dass in manchen Zentren, wie z. B. der Cleveland Clinic Foundation (Cleveland, Ohio/USA) speziell geschultes Personal die Kinder vor dem Test mitbetreut (Szabo und Wyllie 1993).

Obwohl der Wada-Test zur Bestimmung der Sprachlateralisierung immer noch als Goldstandard gilt, weist er doch eine Reihe so erheblicher Nachteile auf, dass neue nicht-invasive Methoden seit einigen Jahren erprobt werden um den Test in Zukunft abzulösen.

1.4.2 Elektrische Stimulation

Dieses Verfahren wird ebenfalls präoperativ eingesetzt, um die Folgen der Resektion eines Kortexareals, in dem die epileptogene Zone zu finden ist, abzusehen. Nur ein kleiner Teil der prächirurgischen Kandidaten, bei denen die epileptogene Zone schlecht eingrenzbar ist oder in unmittelbarer Umgebung zu eloquenten Arealen liegt, werden diesem Verfahren unterzogen. In einer ersten Operation werden mehrere Elektrodengitter direkt auf das Hirnareal eingebracht, in dem sich der Focus befindet, um ein invasives Video-EEG-Monitoring durchzuführen. An dessen Ende werden die jeweiligen Elektroden nacheinander elektrisch stimuliert, wobei die positiven oder negativen Effekte der Stimulation Aufschluss über die Funktion des jeweiligen Kortexbereiches direkt unterhalb der stimulierten Elektroden geben. Diese können sich z. B. in unwillkürlichen Bewegungen bei Stimulation über dem Motorkortex äußern, im Hören von Stimmen oder Geräuschen bei Stimulierung des auditorischen Kortex oder als inhibitorischer Effekt, indem der Patient in der Tätigkeit, die er gerade ausführt (z.B. Lesen) innehält.

Mit dieser Methode ist es also möglich die epileptogene Zone besser von funktionellen Bezirken abzugrenzen. Darüber hinaus können durch

elektrische Stimulation eloquente Kortexareale von stummen Arealen unterschieden werden. Die elektrische Stimulation gilt daher als Goldstandard bezüglich der Lokalisation der Sprachareale bei dem sehr kleinen Anteil der Patienten, bei denen in invasives Video-EEG-Monitoring durchgeführt wird.

Invasives-Video-EEG-Monitoring zeichnet sich durch sehr hohen Personalaufwand und große Kosten aus und ist mit einer nicht vernachlässigbaren Morbidität verbunden (Hamer et al. 2002).

Die elektrische Stimulation wird auch bei Kindern angewandt um eloquente Areale zu identifizieren und abzugrenzen. Die Komplikationsrate wird in der Literatur ähnlich wie die der Erwachsenen angegeben (Onal et al. 2003), Infektionen scheinen mit 1,5 - 8,5% seltener aufzutreten (Simon et al. 2003), wobei die Daten zurückhaltend zu interpretieren sind, da die Fallzahlen in den Studien bei Kindern mit 35 – 64 Patienten gering sind.

Die Methode kann nur bei Kindern > 4 Jahre angewendet werden, da bei jüngeren Kindern die corticale Entwicklung und Kooperation meist nicht ausreicht, um eloquente Areale sicher zu identifizieren (Adelson et al. 1995).

1.5 Non-invasive präoperative Tests zur Bestimmung der Lateralisierung von Sprache

Um das Morbiditätsrisiko zu minimieren, werden seit mehreren Jahren verschiedene non-invasive Methoden zur Sprachlateralisierung auf Validität und Reliabilität getestet, um langfristig den Wada-Test zu ersetzen. Diese Verfahren werden zum Teil mittlerweile erfolgreich im klinischen Alltag angewendet. Die gebräuchlichsten Methoden sind hierbei die funktionelle transkranielle Doppler Sonographie (fTCD), die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRI), sowie der dichotische Hörtest (Fused Dichotic Words Test).

Einer der wichtigsten Unterschiede der non-invasiven Methoden zum Wada-Test ist die Tatsache, dass diese Methoden auf einer Aktivierung beruhen, wohingegen der Wada-Test als Läsionsmodell durch die Inaktivierung die postoperative Situation zu simulieren hilft.

1.5.1 Dichotisches Hören

Bei der Erforschung der Lateralität der Sprache wurden viele Erkenntnisse mit der Methode des dichotischen Hörens gewonnen. Erstmals wurde sie von Broadbent 1954 angewendet um die auditorische Verarbeitung von Gedächtnis und Aufmerksamkeit zu untersuchen (Broadbent 1954). Beim dichotischen Hören werden dem Probanden zwei verschiedene sprachliche Informationen mit Kopfhörern zeitgleich präsentiert, je ein Reiz auf einem Ohr. Die ipsilateral präsentierten Reize werden überwiegend kontralateral verarbeitet (Kimura 1961; Milner et al. 1968). Dies kommt dadurch zustande, dass die Hörbahnfasern von den Nuclei cochleares zum größeren Teil als Corpus trapezoideum zur Gegenseite ziehen. Ein Teil der Fasern kreuzt anschließend wieder zurück, der Großteil verläuft jedoch über den Thalamus zur kontralateralen primären Hörrinde. Die Auswertung der Methode basiert auf der Annahme, dass die kontralateral zur dominanten Hemisphäre dargebotenen akustischen Signale effizienter, also schneller oder mit geringerer Fehlerquote wahrgenommen werden.

In den frühen sechziger Jahren befasste sich vor allem Doreen Kimura mit der Methode des dichotischen Hörens zur Erforschung von Lateralität. 1961 führte sie eine Studie durch, bei der den Probanden auf beiden Ohren unterschiedliche Zahlen zwischen null und 10 präsentiert wurden. Nach jeweils drei Zahlenpaaren sollten die Probanden möglichst viele der gehörten Zahlen wiedergeben. Die Probanden konnten deutlich mehr der auf dem rechten Ohr gehörten Zahlen wiedergeben. Dies führte Kimura zu der Annahme, dass Zahlen bzw. Worte einen Rechts-Ohr-Vorteil (right ear advantage = REA) haben, oder anders ausgedrückt, dass sprachlich-akustische Informationen bevorzugt in der linken Hemisphäre verarbeitet werden. Für die Verarbeitung von Umweltgeräuschen und Musik, also von nicht-sprachlichen akustischen Informationen, fand sich hingegen ein Links-Ohr-Vorteil (left ear advantage = LEA; Kimura 1964).

Werden dem Probanden Worte simultan dargeboten, die sich nur im ersten Konsonanten unterscheiden, wie z. B. die Worte „Boy“ und „Toy“, so dominiert ein Reiz über den anderen, das heißt es wird nur eines der Worte wahrgenommen, und zwar häufiger das kontralateral zur sprachdominanten Hemisphäre präsentierte (Fused Dichotic Words Test = FDWT; Wexler und Halwes 1983).

Dieses Verfahren lässt sich auch bei Kindern einsetzen. Ausgeschlossen hiervon sind Kinder mit Sprachentwicklungsstörungen, wie z.B. Legasthenie oder Leseschwäche, da die Ergebnisse hier im Vergleich zu Kindern ohne Sprachstörung signifikant schlechter sind (de Maddalena et al. 2001). Desgleichen dürfen keine Hörstörungen vorliegen um das Ergebnis nicht zu verfälschen.

Einige Studien bei Kindern mit Epilepsie verglichen die im Hörtest gemessene Lateralität mit den Ergebnissen der Kinder im Wada-Test. Für Patienten mit rechtshemisphärischer Sprachdominanz korrelierten die Ergebnisse gut, leider überschritten sich jedoch die Ergebnisse von einigen linksdominanten Kindern im FDWT mit den Ergebnissen von Patienten mit bilateralen Sprachzentren (Zatorre 1989; Fernandes und Smith 2000), so dass die Validität des Tests bei linksdominanten und bilateral-aktivierenden Kindern geringer ist, als die der

rechtshemisphärisch-dominanten. Da die Mehrzahl der an Epilepsie leidenden Kinder jedoch Sprache linkshemisphärisch lateralisiert, erscheint die Methode aufgrund der fraglichen Korrelation mit dem Wada-Test in dieser Gruppe in der prächirurgischen Epilepsiediagnostik von Kindern nicht sicher geeignet.

1.5.2 Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT)

In den letzten Jahren hat sich die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) zu einer wirkungsvollen Methode entwickelt, die es noninvasiv erlaubt, neuronal aktive Regionen des Gehirns darzustellen (Kim et al. 1993). Grundlage hierfür ist der von Ogawa entdeckte Blood Oxygen Level Dependent (BOLD)-Effekt (Ogawa et al. 1990). Der BOLD-Effekt beruht auf unterschiedlichen magnetischen Eigenschaften von oxygeniertem und desoxygeniertem Hämoglobin im Blut, die eine unterschiedliche Anzahl von ungepaarten Eisenelektronen aufweisen. Durch neuronale Aktivität steigt der Sauerstoffbedarf des Gewebes. Durch die neurovaskuläre Kopplung kommt es zu einer vermehrten Durchblutung des aktiven Gewebes und Oxyhämoglobin wird vermehrt in Desoxyhämoglobin umgewandelt, was zu einem inhomogeneren lokalen Magnetfeld führt. Dieses beschleunigt den Zerfall der bildgebenden Quermagnetisierung angeregter Kernspins. Gradientenechosequenzen, die auf lokale Feldinhomogenitäten besonders empfindlich reagieren, zeigen deshalb bei verstärkter neuronaler Aktivität eine schwache Intensitätserhöhung im Bild.

Im Vergleich zu anderen nicht-invasiven Methoden wird mit fMRT zwar eine deutlich bessere räumliche Auflösung erreicht, die zeitliche Auflösung ist jedoch gering. Desweiteren ergibt sich aus der Beobachtung eines indirekten Faktors, also nicht der direkten neuronalen Aktivität sondern der Stoffwechseländerung, eine zusätzliche Unsicherheit.

Als Methode zur prächirurgischen Bestimmung der Sprachdominanz korrelieren die Ergebnisse der fMRT-Untersuchungen bei Erwachsenen

und Jugendlichen hochsignifikant mit denen des Wada-Tests (Bazin et al. 2000; Lehericy et al. 2000; Rutten et al. 2002; Sabbah et al. 2003).

Die Methode wurde bislang selten bei Kindern angewendet. Bei erfolgreicher Durchführung korrelierten die Ergebnisse gut mit denen des Wada-Tests (Hertz-Pannier et al. 2001; Chiron 2004). Die ungewohnte, technische Umgebung verknüpft mit den lauten Geräuschen machen die für die relativ lange Untersuchungszeit notwendige Kooperation des Kindes nahezu unmöglich. Hertz-Pannier et al. gelang es ein Kind im Alter von 6 Jahren zu untersuchen, im Vorfeld mussten jedoch mehrere Trainingseinheiten durch einen Neuropsychologen absolviert werden um eine erfolgreiche Durchführung zu garantieren (Hertz-Pannier et al. 2002). Holland (2001) untersuchte 33 Kinder im Alter von 7 – 18 Jahren, die während einer fMRT eine Wortgenerierungsaufgabe durchführen sollten. Fünf der Kinder waren zu ängstlich um sich in das fMRI-Gerät zu legen, weitere 5 Kinder konnten die gestellte Aufgabe nicht suffizient durchführen, und die Daten von 6 weiteren Kindern ließen sich aufgrund von zu starken Bewegungsartefakten nicht auswerten (Holland et al. 2001).

Die funktionelle MRT stellt also eine Methode mit hoher räumlicher Auflösung dar, die mit hohem Aufwand und Kosten verbunden ist und eine Reihe spezieller Anforderungen an den Patienten stellt, die besonders von jüngeren Kindern in der Regel nicht zu erbringen sind.

1.5.3 Funktionelle Transkranielle Dopplersonographie

Die funktionelle Transkranielle Dopplersonographie (fTCD) ist eine non-invasive Methode zur Untersuchung cerebraler Aktivierung und wurde erstmals 1982 von Aaslid angewandt (Aaslid et al. 1982). Zugrunde liegt das Prinzip der neurovaskulären Kopplung, da neuronale Aktivität zu einer verstärkten Durchblutung des Gewebes führt (Risberg 1986). Neuronale Aktivierung bedingt einen vermehrten Anfall vasoaktiver Stoffwechselprodukte, was nach zwei bis fünf Sekunden eine Dilatation der versorgenden Arteriolen zur Folge hat (Aaslid et al. 1989). Da der Durchmesser der zuführenden großen Hirnarterien konstant bleibt, resultiert in diesem Gebiet eine Erhöhung der Blutflussgeschwindigkeit (Giller et al. 1993). Diese Veränderungen der Blutflussgeschwindigkeit können mit transkranieller Dopplersonographie erfasst werden. Da die Messung beidseitig kontinuierlich erfolgt, kann die Differenz des Blutflussanstieges von links zu rechts bei cerebraler Aktivierung zur Bestimmung der Lateralisierung bestimmter Kortextfunktionen dienen, wie beispielsweise Sprache (Droste et al. 1989; Hartje et al. 1994; Bulla-Hellwig et al. 1996; Rihs et al. 1999; Drager und Knecht 2002; Knake et al. 2003), Rechnen (Kelley et al. 1992; Vingerhoets und Stroobant 2002), Gedächtnis (Cupini et al. 1996), räumliches Denken (Vollmer-Haase et al. 1998) und Motorik (Gomez et al. 1990; Sitzer et al. 1994).

1.5.3.1 Validität und Reliabilität

Bei fTCD handelt es sich um eine einfach durchzuführende, nicht-invasive Methode ohne Strahlenbelastung, für die keinerlei Nebenwirkungen bekannt sind. Ein Vorteil von fTCD im Gegensatz zu PET, SPECT und fMRI ist unter anderem die hohe zeitliche Auflösung. Das Verfahren ist kostengünstig, stationäre Aufenthalte sind nicht notwendig. Doppler-Geräte sind flächendeckend verfügbar. Die Untersuchung wird in der Regel gut toleriert und kann bei unklaren Ergebnissen problemlos wiederholt werden (Knake et al. 2003). Moderate Bewegungen gefährden – anders als bei der fMRT - die Messung nicht (Knecht et al. 1998a). Bei fTCD ist es nicht notwendig veränderliche statistische Schwellenwerte zu

definieren (wie bei fMRT), da es sich um eine vollautomatisierte objektive Methode handelt (Knecht et al. 1998b).

Der größte Nachteil besteht in der geringen räumlichen Auflösung gegenüber anderen funktionellen Methoden wie PET oder fMRT. Die Ergebnisse einer Messung spiegeln vor allem die Aktivität der von der ACM versorgten Kortexareale wider (Hartje et al. 1994). Die genaue Lokalisation einzelner Hirnfunktionen ist dadurch nicht möglich. Wie bei fMRT werden auch hier keine direkten neuronalen Aktivitäten gemessen, sondern nur die daraus resultierenden Stoffwechseleränderungen. Es handelt sich also nicht, wie beim Wada-Test, um eine Simulation des postoperativen Status. Es besteht die prinzipielle Gefahr, dass eloquente Areale durch das verwendete Paradigma nicht ausreichend stimuliert werden, was die Validität herabsetzt.

Die funktionelle transkranielle Dopplersonographie zeichnet sich durch eine hohe Reliabilität aus. Sowohl für die absolute CBFV-Veränderung (Baumgartner et al. 1994), als auch für die Lateralitätsindizes beim gleichen Untersucher (Knecht et al. 1998b) liegt eine hohe Retest-Reliabilität vor, wobei die zeitlichen Abstände der Untersuchungen keinen signifikanten Einfluss nehmen. Bei einem zeitlich abgesetzten Retest wurden keine Habituations- oder Lerneffekte beobachtet (Knecht et al. 1998b), auch innerhalb des Verlaufs eines Paradigmas wurden diese Phänomene nicht gefunden (Droste et al. 1989).

Die Validität von fTCD ist hoch und wurde durch Vergleiche mit anderen Methoden untersucht. Schmidt et al. führten 1999 eine Studie mit fMRI und fTCD bei 14 Probanden für ein rechtshemisphärisch aktivierendes visuelles Paradigma durch, und konnten bei allen Patienten einen signifikanten Durchblutungsanstieg in der rechten Hemisphäre nachweisen. Deppe et al. verglichen fTCD und fMRI mit einem Wortgenerierungsparadigma in einer Gruppe von 13 gesunden Probanden (Deppe et al. 2000). Die Lateralitätsindizes korrelierten hoch signifikant, so dass die Autoren beide Methoden als gleichwertig ansahen um Sprache zu lateralisieren.

Knecht et al. validierten ein mit fTCD untersuchtes Wortflussparadigma 1998 durch den Wada-Test bei 19 Patienten und erhielten bei Auswertung der Blutflussdifferenzen im Dopplerversuch identische Ergebnisse bezüglich der Lateralisierung mit den im Wada-Test ermittelten Lateralisierungen (Knecht et al. 1998a). Auch andere Untersucher kamen zu ähnlichen Ergebnissen (Rihs et al. 1999; Knecht et al. 2000a; Knake et al. 2003).

2 Zielsetzung

Mit fTCD können Jugendliche und Erwachsene einfach und valide untersucht werden (Knake et al. 2003; Lohmann et al. 2005). Zur Lateralisierung von Sprachfunktionen wurden bislang Wortgenerierungs- und Wortflussparadigmen angewandt (Knecht et al. 1998b; Deppe et al. 2000). Die Durchführbarkeit der Untersuchung ist daher an ein ausreichendes Maß an Lesefähigkeit und Vokabular gekoppelt. Diese Voraussetzungen sind bei jüngeren Kindern, Analphabeten oder Personen mit geistiger Behinderung nicht erfüllt. Kinder wurden mit fTCD bislang nur in Einzelfällen oder kleinen Serien untersucht. Diese haben gezeigt, dass fTCD bei Kindern möglich ist, es existiert jedoch kein standardisiertes Paradigma.

Das Ziel der Arbeit war es, die Durchführbarkeit von fTCD bei einer größeren Gruppe von Kindern zu zeigen und ein standardisiertes Paradigma zu schaffen, das in ausreichendem Maße zur sprachdominanten Hemisphäre lateralisiert ohne dabei an Buchstabenkenntnisse gebunden zu sein. Dabei sollte anhand von kindgerechten Bildern Spontansprache ausgelöst werden, die zu messbaren Blutflussänderungen führt. So sollte es besonders auch Kindern im Vorschul- oder Grundschulalter ermöglicht werden von den Vorteilen der Untersuchung mit fTCD im Gegensatz zum Wada-Test zu profitieren.

Das neuentwickelte Bildbeschreibungs-Paradigma wurde an gesunden Kindern evaluiert. Diese Ergebnisse wurden gegenüber gesunden Jugendlichen validiert, die zusätzlich zu der Bildbeschreibung das bisher gebräuchliche Wortgenerierungs-Paradigma durchführten.

2.1 Hypothesen

Bei Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren ist eine nicht-invasive Sprachlateralisierung mittels fTCD mit einem buchstabenfreien, auf die Altersstufe abgestimmten Paradigma, das aus einer kindgerechten Bildbeschreibung besteht, möglich. Die Ergebnisse des Bildbeschreibungsparadigmas korrelieren signifikant bei Jugendlichen mit denen des Wortgenerierungsparadigmas.

3 Probanden und Methoden

3.1 Allgemeines

Die Studie wurde im Zeitraum von August 2003 bis November 2004 an der Klinik der Philipps-Universität Marburg durchgeführt. Das Studienziel und die Methoden wurden vor Beginn der Studie im Studienprotokoll festgelegt. Alle Probanden bzw. deren gesetzliche Vertreter gaben nach ausführlicher Aufklärung ihr schriftliches Einverständnis zu der Studie, die von der Ethikkommission der Philipps-Universität Marburg geprüft und zugelassen wurde. Die Händigkeit wurde anhand des Edinburgh Händigkeits-Inventars ermittelt (Oldfield 1971).

3.2 Probanden

3.2.1 Akquirierung

Die Akquirierung der Probanden fand hauptsächlich aus dem persönlichen Umfeld der Untersucherin statt sowie von Angehörigen der Mitarbeiter der Klinik für Neurologie an der Philipps-Universität Marburg.

Um auf eine Gesamtzahl von 40 Probanden zu kommen, wurden außerdem Informationsanzeigen in verschiedenen Marburger Wochenzeitungen geschaltet sowie einige Personen an unterschiedlichen Marburger Schulen rekrutiert, z. B. im Rahmen des Themas „Gehirn“ des Biologieunterrichtes eines Oberstufenkurses.

Alle Teilnehmer der Studie erhielten eine Aufwandsentschädigung, da die meisten aus Vororten anreisten, und z.T. aufgrund des Alters auf die Begleitung der Eltern angewiesen waren. Diese war wie folgt altersmäßig gestaffelt:

Die älteren Personen zwischen 12 und 18 Jahren erhielten 10 Euro, die jüngere Gruppe der 6 bis 11 jährigen erhielt 5 Euro und ein kleines Spielzeug. Außerdem wurde das erfolgreiche Anwerben eines weiteren Teilnehmers mit 3 Euro vergütet, was erfreulicherweise zur Bildung von Fahrgemeinschaften der Eltern führte. Pro Termin wurden nicht mehr als 3

Teilnehmer untersucht um die Wartezeit für die Probanden und Begleitpersonen möglichst gering zu halten.

3.2.2 Einschlusskriterien

Zur Aufnahme in die Studie mussten die Probanden folgende Kriterien erfüllen:

a) Alter:

Gruppe „Jugendliche“: 12 - 18 Jahre; Gruppe „Kinder“: 6 - 11 Jahre

b) Rechtshändigkeit (EHI>80), Schreib- und Malhand rechts

c) Vorhandenes temporales Schallfenster

d) Muttersprache Deutsch

e) Ausreichende kognitive Fähigkeit, um die Aufgabenstellung sowie die Probandeninformation zu verstehen

Die Probanden mussten in der Lage und willig sein, sich mit fTCD untersuchen zu lassen und die schriftliche Einverständniserklärung zu unterschreiben, bzw. von einem Erziehungsberechtigten unterschreiben zu lassen.

3.2.3 Ausschlusskriterien

Eine Person durfte bei folgenden Zuständen nicht in die Studie aufgenommen werden:

a) Schwere progressive neurologische Erkrankung (z.B. Amyotrophe Lateralsklerose, schnell fortschreitende Hirnpathologie), Erkrankungen des zentralen Nervensystems (z.B. Schlaganfall, Tumor, etc.), intrakranielle Gefäßanomalie (z.B. Gefäßaneurysma)

b) Schwere psychiatrische Erkrankung in den letzten 6 Monaten (z.B. schwere Depression oder Psychose)

c) Hinweise auf das Vorliegen einer geistigen Behinderung oder einer Sprachbehinderung

d) Erfolgtes Umtrainieren von Links- auf Rechtshändigkeit

e) Schwangerschaft

- f) Visus <0,4 (Brillenkorrektur aufgrund des Versuchsaufbaus nicht möglich)

3.2.4 Abbruchkriterien

Die Teilnehmer beider Gruppen, bzw. deren gesetzliche Vertreter, konnten jederzeit ohne Angabe von Gründen die Studie abbrechen, ohne dass dadurch Nachteile in einer späteren möglichen medizinischen Versorgung entstehen. Wurde bei Probanden während der Studie ein unter 3.2.3 genanntes Ausschlusskriterium festgestellt, wurde die Untersuchung abgebrochen und die Probanden aus der Studie ausgeschlossen. Eine Auswertung dieser Daten erfolgte nicht.

3.3 Messtechniken und Versuchsaufbau

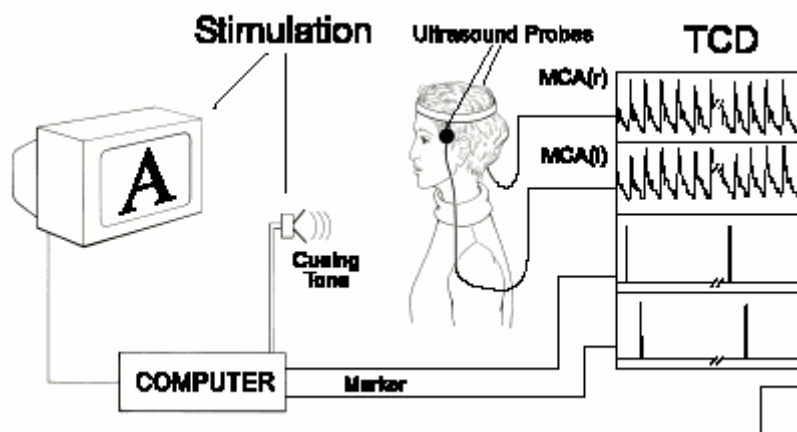


Abbildung 1:

Durchführung des Wortgenerierungsparadigmas bei kontinuierlicher Aufzeichnung der Dopplersignale beider Aa. cerebri mediae (nach Deppe et al. 2004)

Die Messungen fanden in einem Untersuchungsraum der Neurologischen Klinik in Marburg statt. Das Zimmer war ca. 6 m² groß und konnte ausreichend abgedunkelt werden, um auftretende Spiegeleffekte auf dem Bildschirm zu vermeiden.

Für den Probanden stand ein bequemer Stuhl mit einer hohen verstellbaren Rückenlehne sowie Fußstütze und Armlehnen bereit, um eine angenehme Sitzposition zu gewährleisten. Er wurde so positioniert, dass das Gesicht des Probanden etwa 1m vom 15“Bildschirm eines handelsüblichen Laptops entfernt war. Die Neigung des Bildschirms konnte verstellt werden, um ein möglichst gut zu sehendes Bild je nach Körpergröße des Probanden zu erreichen.

Die Untersucherin saß während der Versuchsdurchläufe für den Probanden sichtbar im Raum und registrierte und protokollierte mit einem an das TCD-Gerät angeschlossenen analogen Taster Verhaltensweisen des Probanden wie z. B. Husten, Bewegungen etc., die später bei der Auswertung berücksichtigt wurden. Bei auftretenden Problemen, wie z. B. einem Verrutschen der Sonden, wurde der Versuchsdurchlauf angehalten und erneut fortgesetzt oder gegebenenfalls ganz abgebrochen.

Für die fTCD Messung wurde ein Gerät von EME/Nicolet mit zwei handelsüblichen 2 MHz-Ultraschallsonden benutzt. Da Ultraschallwellen Knochengewebe nur schlecht penetrieren können ist die Untersuchung an ein temporales Knochenfenster gebunden, das bei der Mehrzahl der Menschen vorhanden ist. An dieser Stelle im Os temporale muss der Knochen ausreichend dünn sein um von 2MHz-Wellen durchdrungen zu werden. In der vorliegenden Studie wurde an dieser Stelle die Arteria cerebri media insoniert, die drei Viertel einer Hemisphäre inklusive der sprachtragenden Bezirke versorgt (van der Zwan und Hillen 1991).

Die einzelnen Arterien können durch die Schallkopfrichtung, die Eindringtiefe und die Richtung des Blutflusses identifiziert werden (McCartney et al. 1997).

Die Sonden wurden mit einer speziell für diesen Zweck entwickelten universell verstellbaren Halterung (Spencer-Fixation) befestigt (Abb.1). Hierbei handelt es sich um einen mit Schaumstoff gepolsterten Kunststoffring, ähnlich einem Hut oder Stirnband, der in kleinen Stufen in seiner Weite verstellt werden kann. Bei einigen Probanden war es dennoch erforderlich weitere Polster anzubringen um ein kontinuierlich stabiles Signal zu erreichen, da sich der Ring besonders bei den jüngeren

Probanden im Bereich der Schläfen nicht gut an die Kopfform anpassen ließ.

Die Sonden wurden an den Schläfen im Bereich des hinteren oder mittleren temporalen Schallfensters angebracht und so eingestellt, dass der Blutfluss der beiden Arteriae cerebri mediae (ACM) kontinuierlich beidseits gemessen werden konnte. Somit konnte die Bewegung der korpuskulären Blutbestandteile gemessen werden, womit sich durch die Frequenzänderung die Strömungsgeschwindigkeit berechnen ließ:

$$V = [c \times \Delta f] / [(2 \times \cos \alpha \times f (em))]$$

- V = Blutflussgeschwindigkeit
- C = Schallgeschwindigkeit
- Δf = Unterschied zwischen empfangener und gesendeter Frequenz (Doppler-Frequenzänderung)
- α = Winkel zwischen Senkrechte durch Ultraschallsonde (Richtung der gesendeten Schallwellen) und Richtung des Blutflusses
- F(em) = Frequenz der gesendeten Schallwellen

Durch die Messung von relativen Blutflussveränderungen zwischen Aktivierungs- und Ruhephasen wurde eine Unabhängigkeit vom Schallwinkel α und dem Durchmesser der geschallten Arterien erzielt (Deppe et al. 1997). Mittels Fast Fourier Transformation (FFT) war es möglich die dreidimensionalen Dopplerdaten zweidimensional in Form einer Hüllkurve zu präsentieren. Die Zeit wurde auf der x-Achse aufgetragen, die Geschwindigkeit auf der y-Achse und die Intensität des Signals wurde über eine Farbcodierung angegeben (Stroobant und Vingerhoets 2000). Das Dopplersignal wurde in 54-56mm Tiefe mittels der stiftförmigen Sonden durch verschiedene Winkeleinstellungen solange verändert, bis das stärkste Signal aufgefunden wurde, das anhand von Hüllkurven auf dem Monitor des PC dargestellt wurde. Das Auffinden der Dopplersignale dauerte je nach Qualität des temporalen Schallfensters zwischen 5 und 30 Minuten.

Die Kabel der Sonden wurden hinter der Stuhllehne herumgeführt, um den Probanden nicht zu behindern. Während der Untersuchung war das Dopplergerät lautlos geschaltet, um für den Probanden eventuell

ablenkende Geräusche zu vermeiden. Der Laptop, auf dem den Teilnehmern die Bilder und Buchstaben gezeigt wurden, wurde so mit dem Doppler-PC synchronisiert, dass bei jedem neuen Durchlauf ein Triggersignal vom Laptop zur Aufzeichnung gesendet wurde, um bei der Auswertung die Aktivitäts- und Ruhephasen wieder auffinden zu können.

3.4 Versuchsablauf

Die Termine für die Messungen wurden meist am Telefon vereinbart, bei diesen Gesprächen wurden auch allgemeine Informationen mitgeteilt und erste Fragen besprochen. Die Probanden kamen (ggf. mit den Eltern) am Tag der Untersuchung in die Neurologische Klinik. Die Messungen fanden zwischen 8 Uhr morgens und 18 Uhr abends statt, da zwar der Blutfluss der ACM im Laufe des Tages schwankt, diese Schwankungen aber stets bilateral auftreten und so die Untersuchungsergebnisse nicht beeinflussen, da diese Effekte durch die Berechnung des Lateralitätsindexes eliminiert werden (Ameriso et al. 1994). Zunächst wurden den Probanden und Begleitpersonen die verwendeten Geräte gezeigt und erklärt. Dann erfolgte mit Hilfe von Skizzen und Schemata eine mündliche Instruktion der Probanden, anschließend erhielten diese und deren Eltern eine auf das jeweilige Alter abgestimmte schriftliche Aufklärung. Nachdem alle aufgetretenen Fragen ausführlich und verständlich beantwortet waren, wurde die Zustimmung der Probanden/Eltern durch Unterschrift auf einer Einverständniserklärung festgehalten, von der die Probanden/Eltern eine Kopie bekamen.

Anschließend nahmen die Versuchspersonen im Sessel Platz, die Eltern der jüngeren Kinder warteten mit deren Einverständnis im Anmeldungsbereich. Als erstes wurden die Sonden am Kopf befestigt und das Dopplersignal wie oben beschrieben temporal aufgesucht.

Die Untersuchung folgte einem unvollständigen 2x2-faktoriellen Versuchsdesign, mit dem vollständig permutierten Messwiederholungsfaktor „Paradigma“ und dem Gruppenfaktor „Altersgruppe“ (Tab. 1).

Tabelle 1:
Versuchsplan

Paradigma	1 = Bilderbeschreibung	2 = Wortgenerierung
Versuchsgruppe „Jugendliche“ (12- 18 Jahre)	N ¹ =20	
Versuchsgruppe „Kinder“ (6-11 Jahre)	N=20	

¹Paradigmenfolge zufällig verteilt (50% Folge 1→ 2; 50% vice versa)

Die Versuchsgruppe „Kinder“ erhielt lediglich das Bilderparadigma, in der älteren Versuchsgruppe wurde außerdem das Wortgenerierungsparadigma verwendet, hierbei wurde die Reihenfolge der Aufgaben per Los bestimmt, um Habituationseffekte zu vermeiden, die eine Abnahme der Blutflussgeschwindigkeit im Allgemeinen sowie eine sinkende Differenz zwischen Aktivierungs- und Entspannungsphase zur Folge haben könnten (Vingerhoets und Stroobant 1999).

Um die Verblindung bei der Auswertung zu ermöglichen wurde per Los bestimmt welche Sonde für welche Kopfseite verwendet wurde. Bei 50% der Personen aus der Gruppe „Jugendliche“ wurden nach der ersten Versuchsreihe die Positionen der Sonden (links/rechts) getauscht, um eine geblindete Auswertung der Lateralisierung zu gewährleisten.

Das Eingeben der Patientendaten in den Computer erfolgte verschlüsselt, so dass der auswertende Untersucher keine Rückschlüsse auf den Probanden ziehen konnte.

Um etwaige Aufregung durch die ungewohnten Geräusche und Apparate zu mindern und so einen guten Basiswert des Blutflusses für die Messungen zu erreichen, wurden den Teilnehmern die Signale auf dem Bildschirm des Dopplergerätes gezeigt und erklärt. Während der Messung befand sich dieser Bildschirm dann nicht mehr im Blickfeld des Teilnehmers. Den Probanden wurde auch mitgeteilt, dass lediglich

Veränderungen des Blutflusses während der Messung zu sehen sind, dass man jedoch keinesfalls „Gedanken lesen“ oder Emotionen aus den Messergebnissen ablesen könnte.

Die Probanden wurden gebeten sich möglichst wenig zu bewegen und in den Entspannungsphasen nicht zu sprechen, da der Blutfluss nachgewiesenermaßen während des Sprechens im Bereich des Sprachzentrums ansteigt, was zur Verfälschung der Lateralisierung in der Ruhephase führen würde (Silvestrini et al. 1993). Während der Entspannungsphase sollten die Probanden sich ein rauschendes Meer oder einen Sternenhimmel vorstellen, in jedem Fall jedoch die Augen bis zur nächsten Aktivierungsphase geschlossen halten, da bereits passives Bildbetrachten zu signifikanten CBFV-Anstiegen führt, die allerdings bilateral sind, und daher keinen relevanten Einfluss auf die Lateralität haben (Hartje et al. 1994)

Bei Bedarf erfolgten 1-2 Durchgänge der Paradigmen zunächst ohne Aufzeichnung der Daten, um zu sehen, ob die Instruktionen verstanden wurden und um eventuelle letzte Fragen noch zu klären. Wenn aufgetretene Probleme behoben waren, wurde mit der Messung begonnen.

Der Test konnte bei Problemen jederzeit angehalten werden (das Programm wurde dann auf Pause gestellt) oder abgebrochen werden, was anschließend vermerkt wurde. Verhaltensbeobachtungen wie z.B. Zappeln, Reden, Husten, etc., die zu Messartefakten führen konnten, wurden ebenfalls vermerkt, bzw. mit einem manuell bedienbaren Signal im Test protokolliert und bei der Auswertung berücksichtigt.

Zwischen den beiden Paradigmen der Gruppe „Jugendliche“ wurde je nach Bedarf eine kleine Pause gemacht (5-10 Minuten), während der die Probanden im Sessel sitzen blieben. Nach dem abschließenden Durchgang der jeweiligen Messung wurden dem Teilnehmer zügig die Sonden entfernt und Reste des Kontaktgels mit Hilfe von Zellstofftüchern entfernt. Alle Teilnehmer der Studie erhielten anschließend die Aufwandsentschädigung und bei Bedarf weiteres Informationsmaterial.

3.5 Paradigmen

Jedes Paradigma hatte 20 Durchgänge von jeweils einer Minute. Die Dauer von 20 Minuten war ein Kompromiss aus der Notwendigkeit einer ausreichenden Anzahl von verwertbaren Durchgängen und der nachlassenden Motivation des Teilnehmers während einer Messung (Droste et al. 1989). Die Gründe für eine Abnahme des Blutflusses innerhalb eines Paradigmas sind vielfältig. Eine Rolle spielt beispielsweise ein abnehmendes Angstlevel, da ein hohes Angstlevel zu Beginn der Messung, hervorgerufen durch ungewohnte Versuchsbedingungen, mit gesteigertem regionalem Blutfluss korreliert (Gur et al. 1987). Vingerhoets und Stroobant fanden in einer Studie mit 13 verschiedenen Paradigmen heraus, dass nicht nur der Blutfluss der Aktivierungs- sondern auch der Blutfluss der Ruhephase während des Versuches abnimmt (Vingerhoets und Stroobant 1999). Diese Effekte traten jedoch stets beidseitig auf, und beeinflussten daher die Ergebnisse der vergleichenden Messung nicht.

Jeder der 20 Durchgänge bestand aus einer Ruhephase von 32,5s und einer Aktivierungsphase von 27,5s. Die Dauer der Ruhephase wurde so gewählt, dass die Probanden ausreichend Zeit hatten sich von der gestellten kognitiven Aufgabe zu lösen und ihren Blutfluss wieder auf das Basis-Durchblutungslevel zu bringen. Abhängig vom jeweiligen Paradigma dauert es erfahrungsgemäß zwischen 6s und 33s bis der Blutfluss wieder auf ein normales Ruhenniveau sinkt (Droste et al. 1989; Harders et al. 1989).

3.5.1 Experimentelles Paradigma „Bildbeschreibung“

Zunächst befand sich der Proband in der Entspannungsphase (Abb. 2). Beim Ertönen eines akustischen Signals begann die "Cue"-Phase von 5s Dauer, die dazu diente, die Aufmerksamkeit des Probanden auf den Bildschirm zu lenken.

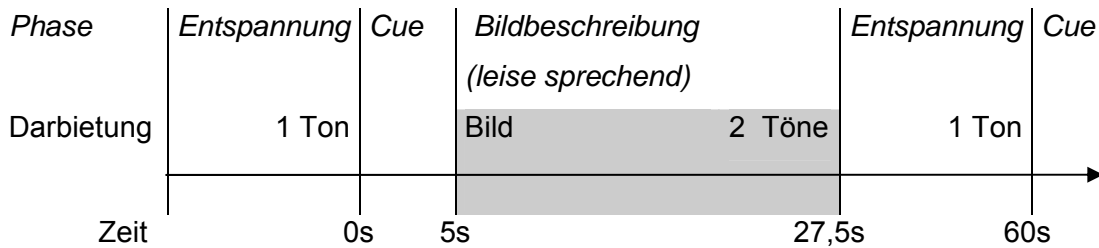


Abbildung 2:

Schematische Darstellung des Versuchsablaufs des experimentellen Paradigmas "Bildbeschreibung"

Nach Ablauf der 5s erschien jeweils ein farbiges Bild (Abb. 3) auf dem Bildschirm, zu dem der Proband Sätze und kleine Geschichten generieren sollte. Die Bilder stammten aus einem Buch für Kinder ab 3 Jahren. Für die Verwendung wurden Genehmigungen eingeholt. Die Bilder waren so ausgesucht, dass sie reichhaltige Szenen darstellten, die leicht erkannt und wiedergegeben werden konnten. Bei Erscheinen eines neuen Bildes auf dem Bildschirm wurde jeweils eine offene Frage gestellt, beispielsweise „Was macht der Dackel?“. Stoppte der Proband mit der Beschreibung des Bildes, wurden bei Bedarf bis zu 5 weitere detailliertere Fragen in standardisierter Reihenfolge gestellt („Wohin geht der Wichtel?“, etc.). Das Bild blieb während der Beschreibungsphase auf dem Bildschirm. Nach 22,5s ertönte ein zweifacher Signalton, der das Ende der Aktivierungsphase ankündigte. Nun folgte wieder eine Entspannungsphase von 32,5s Dauer.



Abbildung 3:
Bildbeispiel aus „Wo der Weihnachtsmann wohnt“ von M. Kunnas, Oetinger Verlag, Hamburg, 1982.

3.5.2 Kontrollparadigma „Wortgenerierung“

Dieses Paradigma wurde nur mit den Probanden der Gruppe „Jugendliche“ durchgeführt, da nicht alle Probanden der Gruppe „Kinder“ über ausreichende Kenntnisse im Lesen und Schreiben verfügten.

Die Untersuchung begann ebenfalls mit einer Entspannungsphase (Abb. 4), an die sich die Aktivierungsphase, eingeleitet durch einen Einzelton anschloss. Nach der „Cue“-Phase erschien für 2,5s ein Buchstabe auf dem Display. Nach Verschwinden des Buchstabens generierte der Proband 15s lang lautlos Worte zu dem gezeigten Anfangsbuchstaben. Die Buchstaben, die beim Kontrollparadigma auf dem Bildschirm erschienen, waren gelb auf blauem Grund und reichten nahezu über die Höhe des Bildschirms (ca. 20cm).

Hiernach folgte die Sprechphase, angekündigt durch einen doppelten Signalton. Diese Phase dauerte lediglich 5s, in denen der Proband zuvor generierte Worte laut wiederholen sollte, sie diente als Motivationskontrolle. An deren Ende ertönten 3 aufeinanderfolgende Signaltöne und eine weitere Entspannungsphase folgte.

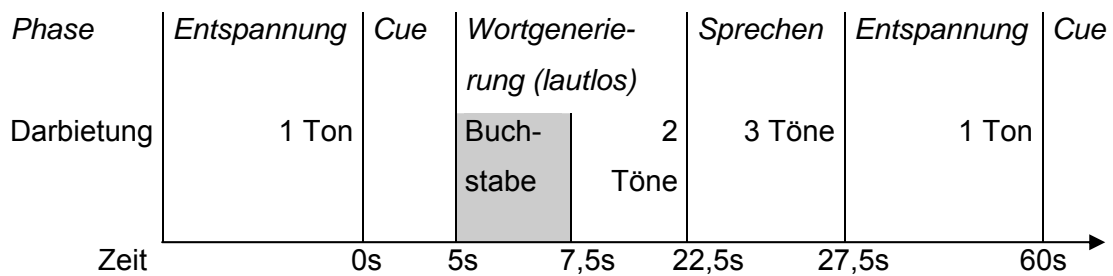


Abbildung 4:
Schematische Darstellung des Versuchsablaufs des Kontrollparadigmas "Wortgenerierung"

3.6 Statistische Auswertung

Die sonographischen Strompulscurven wurden anschließend mit der Software "AVERAGE®" (M. Deppe, Universität Münster) ausgewertet (Deppe et al. 1997). Die Software beinhaltet eine Herzzyklenintegration und eine Artefaktbereinigung, um die Daten von nicht-testbezogenen Einflussfaktoren zu bereinigen. Die Berücksichtigung der Auswirkung von Herzzyklen auf die CBFV ist wichtig, da sie mit Veränderungen von etwa 30-50% einen prozentual deutlich höheren Anteil haben als Veränderungen durch neuronale Aktivität (Knecht et al. 1998a; Knecht et al. 1998b). Die Zeitpunkte der systolischen CBFV-Anstiege wurden durch eine Scheitelpunktanalyse in der ersten Ableitung der CBFV-Rohdaten ermittelt und als Herzzyklusmarker dargestellt. Ein Algorithmus wandelte anschließend die Hüllkurve der Rohdaten in eine Stufenfunktion um, wobei die Breite der Stufen den kardialen Intervallen und die Höhe der Stufen der durchschnittlichen CBFV während des jeweiligen Intervalls entsprach (Deppe et al. 1997). Gab es mehr als einen "Herzzyklusmarker" pro Systole-Systole-Intervall (geschätzt durch Fourier-Analyse eines 10s-Intervalls), oder wich ein Marker um mehr als 300ms vom Zeitpunkt der erwarteten Systole ab, so wurde dieses Ereignis als Artefakt gewertet und die entsprechende Epoche vom weiteren Auswertungsprozess ausgeschlossen (Deppe et al. 1997). Als Baseline dienten die gemittelten Ruhephasen, die von den Datenpunkten des jeweiligen

Aktivierungsintervalls subtrahiert wurden. Die Daten wurden nach einer entsprechenden Normalisierung und Baseline-Korrektur über die 20 Durchgänge hinweg gemittelt. Die Baseline-Korrektur der Software ermöglichte es, den Bereich der Ruhephase, der als Baseline herangezogen wurde, in einzelnen Fällen zu kürzen, falls der Proband während dieser Phase durch äußere Faktoren wie zum Beispiel Geräusche gestört worden war, die Einfluss auf die Blutflussgeschwindigkeit genommen hatten. Diese äußeren Einflüsse waren mit einem Marker und Protokollen während der Messung festgehalten worden. Zur Analyse wurden die Daten entsprechend der Ruhe- und Aktivierungsphasen in Epochen eingeteilt. Eine Epoche bestand aus der Ruhephase (pre.mean), die durch negative Latenzen gekennzeichnet wurde, dem Stimulus, welcher den 0-Punkt definierte, und der Aktivierungsphase, welcher positive Latenzen zugeordnet wurden.

Bei beiden Paradigmen gingen die ersten 10s der Aktivierungsphase nicht mit in die Auswertung ein, um die Verzögerung des Aufgabenbeginns der Probanden, und die des CBFV-Anstieges auf die neuronale Antwort, zu berücksichtigen. Da das Wortgenerierungsparadigma am Ende eine Sprechphase zur Compliancekontrolle beinhaltet, die aufgrund der Sprechmotorik besonders anfällig für Artefakte ist, wurde für dieses Paradigma nur der mittlere Bereich der Aktivierungsphase (10-18s nach Präsentation des Stimulus) mit der Ruhephase verglichen.

Die relativen Veränderungen der Blutflussgeschwindigkeiten während der Aktivierungsphase im Vergleich zur Baseline wurden nach folgender Formel berechnet (Deppe et al. 2004):

$$\Delta V = [V(t) - V(\text{pre.mean})] \times 100 / V(\text{pre.mean})$$

ΔV = relative Veränderung der Blutflussgeschwindigkeit
 $V(t)$ = Blutflussgeschwindigkeit über die Zeit
 $V(\text{pre.mean})$ = mittlere Blutflussgeschwindigkeit während der Ruhephase

Hieraus wurde für jeden der 20 Durchgänge je ein Lateralitätsindex berechnet, der als Integral die Fläche zwischen den Strompulscurven beider Seiten jeweils eine Sekunde vor bzw. eine Sekunde nach dem

Zeitpunkt des größten Seitenunterschiedes (t_{\max}) darstellt, und somit die Richtung und das Ausmaß der Lateralisierung widerspiegelt:

$$LI = \frac{1}{t_{\text{int}}} \int_{t_{\max} - 0.5t_{\text{int}}}^{t_{\max} + 0.5t_{\text{int}}} \Delta V(t) dt$$

LI = Lateralitätsindex

t_{int} = 2s (gewählte Zeitspanne zur Integration)

t_{\max} = Latenz des absoluten Maximums von ΔV während der Aktivierungsphase

$\Delta V(t)$ = Differenz zwischen den relativen CBFV-Veränderungen der rechten und linken ACM

Aus den LI der 20 Durchgänge wurden ein durchschnittlicher LI und sein Standardfehler berechnet. Auch wurden so die Zeiten $t(\max)\Delta V$ und $t(\max)Lat$ bestimmt.

Unter Berücksichtigung eines Sicherheitsabstandes von 2 Standardfehlern von 0 repräsentierte ein positiver LI eine linksseitige Lateralisierung, ein negativer LI eine rechtsseitige Lateralisierung. Falls der durchschnittliche LI < 2 Standardfehler von 0 entfernt war, wurde der Proband als bihemisphärisch aktivierend klassifiziert.

Da die Studie verblindet war, wurde nach Auswertung durch einen unabhängigen Untersucher die Zuordnung der Kanäle für Sonde 1 und 2 offengelegt, und die Vorzeichen der LIs entsprechend korrigiert.

Als Statistikprogramm diente SPSS 10.0 für Windows (SPSS Inc.).

In der Gruppe „Jugendliche“ wurden mittels Chi²-Test Sensitivitätsunterschiede für linksseitige Sprachdominanz zwischen den Paradigmen „Bildbeschreibung“ und „Wortgenerierung“ geprüft. Hierbei gingen die Häufigkeiten hypothesenkonformer und nicht-konformer Lateralisierungen in die Berechnung ein. Da weder Varianzgleichheit noch Normalverteilung der Gruppen vorausgesetzt wurden, wurden die Mittelwertsunterschiede der beiden Paradigmen mit dem non-parametrischen Wilcoxon-Test für abhängige Stichproben analysiert.

In der Gruppe „Kinder“ wurden die Häufigkeiten der hypothesenkongruenten und non-kongruenten Lateralisierung im Bildbeschreibungsparadigma deskriptiv und mittels Chi²-Test bestimmt.

Anschließend wurden die Ergebnisse beider Altersgruppen für das Bildbeschreibungsparadigma analysiert und bezüglich der Häufigkeit hypothesenkongruenter Lateralisierung untereinander verglichen. Die Mittelwertsunterschiede der Lateralitätsindizes beider Gruppen wurden mit dem non-parametrischen Mann-Whitney-Test für unabhängige Stichproben errechnet. Aufgrund des explorativen Charakters der Studie wurden die korrelativen Zusammenhänge zwischen den LIs beider Paradigmen untereinander und den LIs mit demografischen Variablen (Alter, Geschlecht, Grad der Händigkeit) non-parametrisch mit dem Spearman-Rho-Test überprüft.

Die Häufigkeiten hypothesenkongruenter Lateralisierung beider Gruppen nach visueller Auswahl durch einen unabhängigen Untersucher wurden für die jeweiligen Paradigmen bestimmt. Die Signifikanz der hypothesenkongruenten Lateralisierung wurde mittels Chi²-Test berechnet. Anschließend wurden Probanden, die in der Sprachphase eine Deaktivierung aufwiesen von der weiteren Auswertung ausgeschlossen. Die Häufigkeiten der Lateralisierungen sowie die Signifikanz der hypothesenkongruenten Dominanz wurden für die verbleibenden Probanden erneut berechnet.

Als Signifikanzniveau wurde für alle verwendeten Tests $p < 0,05$ festgelegt. Da es sich um explorative Analysen mit multiplen Tests handelte, wurden alle p-Werte deskriptiv interpretiert und nicht als Hypothesentestung, sondern als Hypothesengenerierung verstanden. Eine Korrektur für multiple Tests wurde daher nicht durchgeführt.

4 Ergebnisse

4.1 Allgemeines

4.1.1 Beispielkurven

Durch Mittelung der Aufzeichnungen aller 20 Durchgänge eines Paradigmas wurde für jeden Probanden eine Durchschnittskurve, die die Blutflussveränderungen der rechten und linken Arteria cerebri media während dieses Paradigmas in Prozent, bezogen auf die Ruhephase, darstellt (Abb. 5) erstellt.

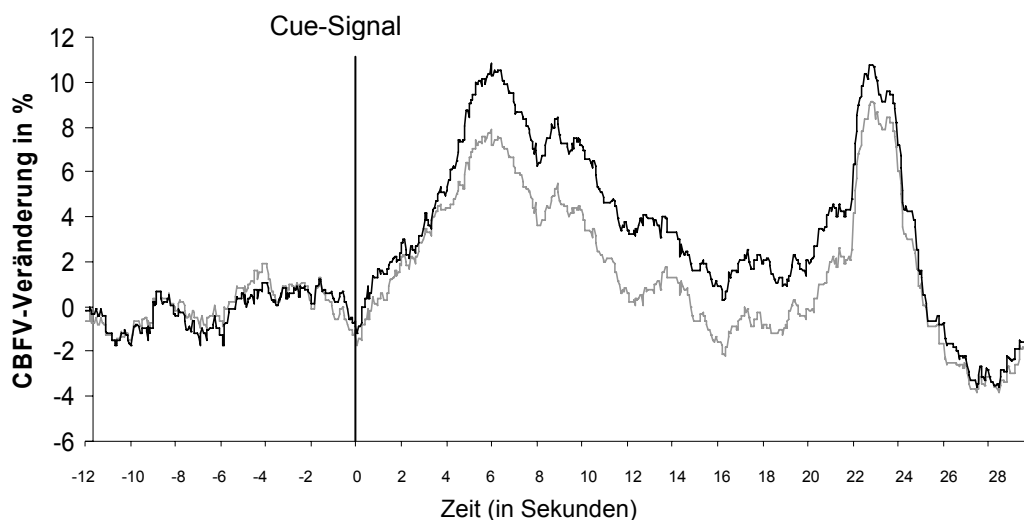


Abbildung 5:

Beispiel eines typischen Verlaufes der Blutflüsse während des Wortgenerierungsparadigmas gemittelt aus 20 Durchgängen (LI=3,86 ± 1,32), schwarz: linke ACM; grau: rechte ACM

Während der Ruhephase (-14 bis 0s) zu Anfang des Versuchs liegen die beiden Kurven dicht beieinander, da in beiden Hemisphären ein ähnliches Aktivierungslevel vorherrscht. Mit der Wahrnehmung des „Cue“-Signaltons beim Zeitpunkt 0 Sekunden beginnen beide Kurven zu steigen, da der Proband die Augen öffnet und in Erwartung des nächsten Buchstabens ist. Beim Zeitpunkt 5s erscheint für 2,5s ein Buchstabe auf dem Bildschirm. Während der sprachlichen Aufgabe in der Aktivierungsphase steigt die Durchblutung der linken ACM (schwarz) stärker an als die der rechten

ACM (hellgrau). Bei 22,5s beginnt die Sprechphase, hier findet sich typischerweise ein zweites Maximum.

Der Kurvenverlauf ist also zweigipfelig mit Maxima bei 2-6s und 20-24s.

In der nachfolgenden Entspannungsphase sinkt das Durchblutungs niveau wieder, die beiden Kurven nähern sich an.

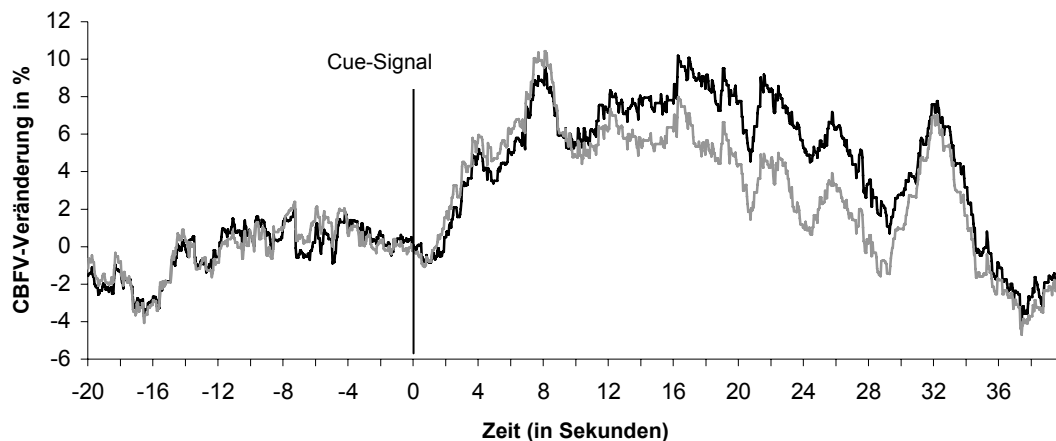


Abbildung 6:

Beispiel eines typischen Verlaufes der Blutflüsse während des Bildbeschreibungsparadigmas gemittelt aus 20 Durchgängen ($LI=4,13 \pm 0,68$), schwarz: linke ACM, grau: rechte ACM

In Abbildung 6 sind beispielhaft die aus 20 Durchgängen gemittelten Blutflusskurven für das Paradigma Bildbeschreibung des jugendlichen Probanden VP-Nr. 10 dargestellt. Von -19s bis 0 Sekunden befindet sich der Proband in der Entspannungsphase. Beide Hemisphären sind gleich stark aktiviert. Die beiden Hüllkurven liegen daher nahe beieinander und befinden sich auf niedrigem Niveau. Beim Zeitpunkt 0s ertönt der „Cue“-Ton. Da der Proband die Augen öffnet und in Erwartung des nächsten Bildes ist, steigen beide Kurven an.

Von 5s bis 27,5s ist auf dem Bildschirm das zu beschreibende Bild zu sehen. Da während des Sprechens in der Hemisphäre, die das Sprachzentrum beherbergt, eine erhöhte neuronale Aktivität vorherrscht,

ist während dieser Phase die Kurve der linken ACM erhöht. In der folgenden Ruhephase nähern sich die Kurven wieder an.

4.1.2 Charakterisierung der Gruppen

Gruppe „Jugendliche“:

In der Gruppe „Jugendliche“ (Alter: 12-18 Jahre) wurden initial 9 (39%) männliche Probanden und 14 (61%) weibliche Probanden eingeschlossen. Bei einer Probandin (4%) war aufgrund eines fehlenden temporalen Schallfensters die Datenerhebung nicht möglich, sie wurde vorzeitig aus der Studie ausgeschlossen.

Einer (4%) der 23 Jugendlichen (Alter 15 J.) wurde wegen unzureichender Kooperation nachträglich von der Analyse ausgeschlossen. Nach eigenen Angaben fühlte er sich „zu alt um Hasen und Bären zu beschreiben“.

Bei einer Versuchsperson waren die Daten des Wortgenerierungsparadigmas nicht verwendbar, da die Markersignale aufgrund eines Hardwarefehlers nicht aufgezeichnet wurden, bei einer weiteren betraf dies die Daten für das Bildbeschreibungspadigmas. Für das jeweils andere Paradigma blieben diese Personen jedoch in der Auswertung eingeschlossen, so dass die Größe der Gruppe für das jeweilige Paradigma $n=21$ betrug.

Die Probanden waren zwischen 12 und 18 Jahren alt. Der Mittelwert betrug 14,7 Jahre ($\pm 2,4$ J.), der Median lag bei 14 Jahren.

Die Händigkeitssindizes nach dem Edinburgh-Händigkeitssinventar (Oldfield 1971) lagen zwischen +80 und +100, wobei +100 den häufigsten Wert innerhalb der Gruppe darstellte ($92,95 \pm 8,54$).

Gruppe „Kinder“:

In der Gruppe „Kinder“ (Alter: 6-11 Jahre) wurden 11 (48%) männliche und 12 (52%) weibliche Probanden eingeschlossen, die Gruppengröße betrug $n=23$. Im Vorfeld wurden bereits 2 (8%) der 25 Kinder ausgeschlossen, da eine Untersuchung aufgrund von schon vorher bestehenden

Kopfschmerzen abgebrochen werden musste, bei einer zweiten wurden die Markersignale nicht aufgezeichnet, so dass die Daten nicht verwertbar waren.

Die Kinder waren zwischen 6 und 11 Jahren alt, der Mittelwert betrug 8,3 Jahre ($\pm 1,66$). Der Median lag bei 8 Jahren.

Die Händigkeitsindizes nach dem Edinburgh-Händigkeitsinventar (Oldfield 1971) betragen zwischen +80 und +100, wobei +100 den häufigsten Wert innerhalb der Gruppe darstellte ($92,17 \pm 8,9$).

4.2 Gruppe „Jugendliche“

4.2.1 Prüfung der Hypothese

Alle 21 Probanden der Gruppe „Jugendliche“ konnten die beiden Paradigmen wie erwartet ohne Schwierigkeiten durchführen. Hilfestellungen waren nicht notwendig. Die Instruktionen für die Entspannungsphase wurden eingehalten, es gab nur wenige Bewegungsartefakte und keiner der Probanden sprach während der Ruhephase.

In der Gruppe „Jugendliche“ lateralisierten 20 (95%) der rechtshändigen Probanden im Wortgenerierungsparadigma hypothesenkonform nach links, 1 (5%) Proband lateralisierte zur rechten Hemisphäre ($p < 0,001$).

Im Bildbeschreibungsparadigma lateralisierten 14 (67%) der Jugendlichen hypothesenkonform, 6 (29%) lateralisierten zur rechten Hemisphäre, 1 (5%) Proband zeigte in diesem Paradigma keine signifikante Dominanz ($p = 0,13$; Abb. 7).

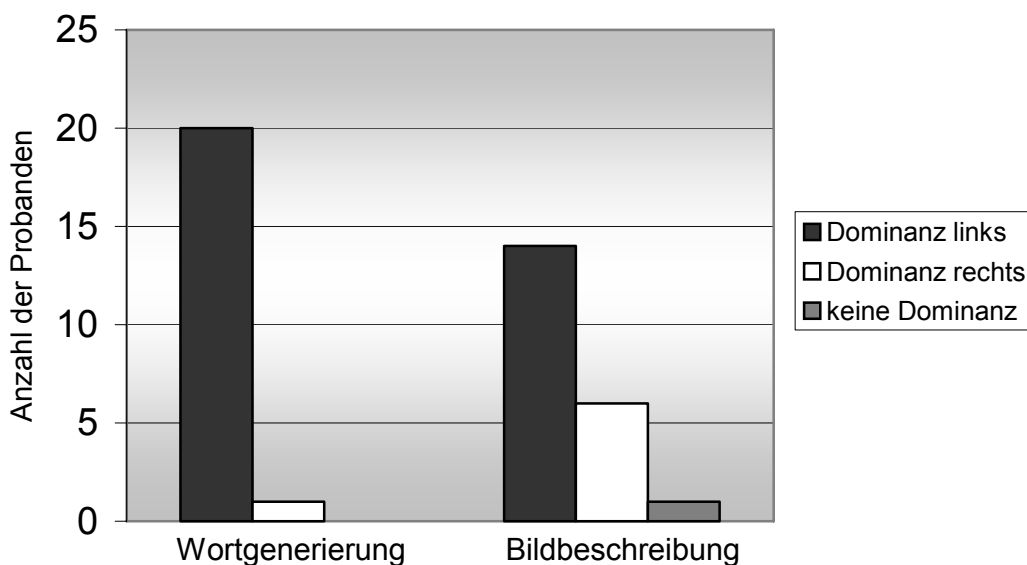


Abbildung 7:

Verteilung der Hemisphärendominanz in der Gruppe „Jugendliche“ in den Paradigmen „Wortgenerierung“ und „Bildbeschreibung“

Die LI von Bildbeschreibung ($2,35 \pm 4,65$) und Wortgenerierung ($3,72 \pm 1,93$) korrelierten bei den Jugendlichen nicht signifikant ($p = 0,14$; Abb. 8).

Die hypothesenkonforme maximale Aktivierung (in Prozent) für das Wortgenerierungsparadigma in der sprachdominanten Hemisphäre ergab Werte zwischen -11% und 10% , der Mittelwert war $1,67\% \pm 4,96\%$, der Median betrug $2,0\%$.

Beim Bildbeschreibungsparadigma lagen die Werte zwischen -6% bis 18% , der Mittelwert war $6,38\% \pm 5,87\%$, der Median betrug $7,0\%$, was einer signifikant stärkeren Aktivierung entsprach im Vergleich zum Wortgenerierungsparadigma ($p=0,002$).

Die maximale Aktivierung im Wortgenerierungsparadigma wurde zwischen $4s$ und $25s$ erreicht, der Mittelwert war $18,50s \pm 8,76s$, der Median betrug 24 Sekunden.

Im Bildbeschreibungsparadigma wurde das Maximum zwischen $3s$ und $21s$ erreicht, der Mittelwert war $10,76s \pm 5,29s$, der Median betrug 8 Sekunden, was einer signifikant früheren maximalen Aktivierung im Vergleich zum Wortgenerierungsparadigma entsprach ($p=0,007$).

Die größte Differenz zwischen der CBFV der linken und rechten ACM wurde im Wortgenerierungsparadigma nach $5s$ bis $27s$ erreicht, der Mittelwert betrug $17,67s \pm 6,67s$, der Median lag bei 19 Sekunden.

Im Bildbeschreibungsparadigma ließ sich die größte Differenz im CBFV zwischen $7s$ und $25s$ messen, der Mittelwert betrug $15,86s \pm 6,33s$, der Median lag bei 17 Sekunden. Der Zeitpunkt der größten Differenz zwischen Wortgenerierungsparadigma und Bildbeschreibungsparadigma war nicht signifikant unterschiedlich ($p=0,60$).

Im Bildbeschreibungsparadigma wurde also im Durchschnitt früher die maximale Aktivierung und die größte Differenz erreicht. Die maximale Aktivierung war zudem deutlich höher als während des Wortgenerierungsparadigmas.

4.2.2 Lateralitätsindex in der Gruppe „Jugendliche“

Tabelle 2: Lateralitätsindex der Gruppe „Jugendliche“

VP-Nr.	Geschlecht	Alter	EHI	LI Wort	LI Bild
				Mean ± SD	Mean ± SD
1	♀	17	80	4,47 ± 1,73	3,10 ± 0,80
2	♀	18	100	2,83 ± 0,65	1,83 ± 0,57
3	♀	17	100	4,51 ± 0,89	-7,88 ± 1,81
4	♀	12	100	5,68 ± 1,04	-2,98 ± 1,19
5	♀	14	90	4,72 ± 0,87	5,78 ± 0,51
6	♀	12	100	3,96 ± 0,47	3,70 ± 0,85
7	♀	18	100	2,15 ± 0,72	3,69 ± 0,78
8	♂	16	100	5,43 ± 0,59	4,24 ± 0,73
9	♀	13	80	3,74 ± 1,27	—
10	♂	13	90	2,57 ± 1,09	4,13 ± 0,68
11	♀	16	100	6,46 ± 0,53	4,08 ± 0,49
12	♂	12	100	3,72 ± 0,70	1,21 ± 0,90*
13	♀	17	85	1,44 ± 0,70	1,83 ± 0,65
14	♂	12	100	2,77 ± 0,86	-2,20 ± 1,00
15	♀	18	100	—	-3,07 ± 0,96
16	♀	12	80	3,83 ± 0,64	5,60 ± 0,77
17	♀	13	100	3,12 ± 1,01	-3,61 ± 1,80
18	♂	13	80	4,04 ± 1,92	11,16 ± 3,13
19	♂	12	90	-2,24 ± 1,03	-2,54 ± 0,76
20	♂	18	100	3,86 ± 1,32	5,29 ± 1,15
21	♂	13	80	7,14 ± 1,75	8,53 ± 1,26
22	♀	17	100	3,92 ± 1,05	7,59 ± 1,78
Ø		14,7	92,95	3,72 ± 1,94	2,36 ± 4,65

VP-Nr.: Probandennummer fortlaufend; **EHI:** Edinburgh Händigkeitstest; **LI Wort:** Lateralitätsindex Wortgenerierungsparadigma; **LI Bild:** Lateralitätsindex Bildbeschreibungparadigma; *: keine ausreichende Lateralisierung; Ø: Durchschnittswerte

VP-Nr. 12 lateralisierte beim Bildbeschreibungsparadigma nicht ausreichend, so dass in diesem Paradigma keine dominante Hemisphäre bestimmt werden konnte. VP-Nr. 19 lateralisierte sowohl im Wortgenerierungsparadigma (LI = -2,24) als auch im Bildbeschreibungsparadigma (LI = -2,54) zur rechten Hemisphäre.

Für das Wortgenerierungsparadigma lag der Lateralitätsindex zwischen -2,24 und 7,14 (Tab. 2). Der Median betrug 3,86.

Im Bildbeschreibungsparadigma lag der Lateralitätsindex zwischen -7,88 und 11,16, der Median betrug 3,69 (Abb.8).

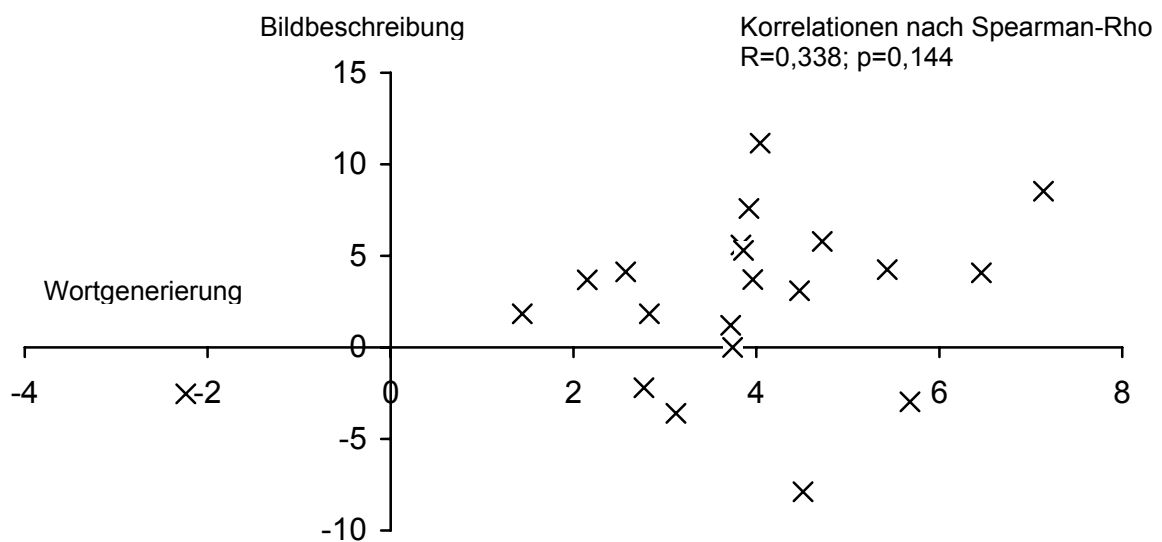


Abbildung 8:

Korrelation der Lateralitätsindizes beider Paradigmen in der Gruppe „Jugendliche“; n=21

4.3 Gruppe „Kinder“

4.3.1 Prüfung der Hypothese

In der Gruppe „Kinder“ lateralisierten 14 (61%) der Kinder beim Bildbeschreibungsparadigma hypothesenkonform zur linken Hemisphäre, 8 (35%) lateralisierten nach rechts, bei 1 (4%) der Probanden zeigte sich keine Dominanz ($p=0,30$; Abb. 9).

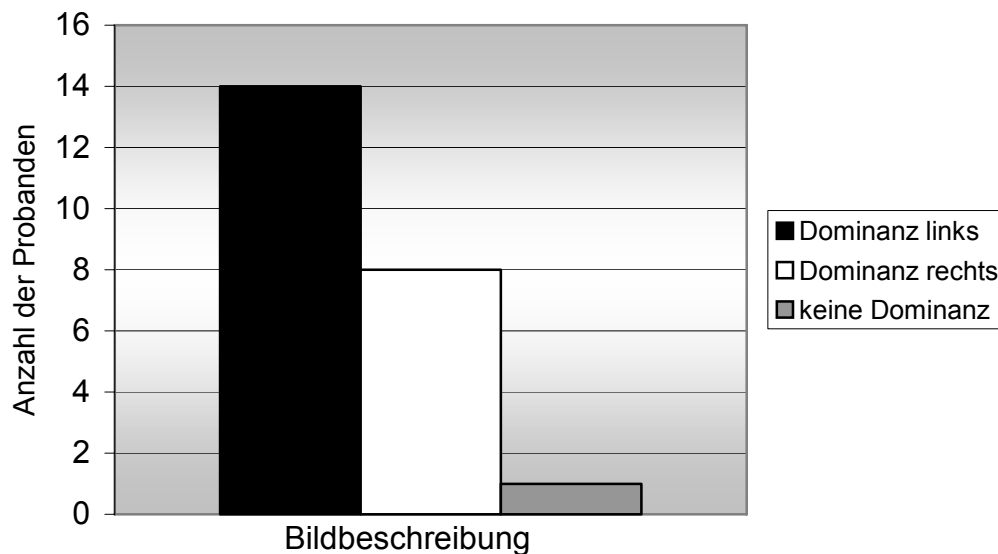


Abbildung 9:

Verteilung der Hemisphärendominanz in der Gruppe „Kinder“ im Paradigma „Bildbeschreibung“

4.3.2 Lateralitätsindex in der Gruppe „Kinder“

Zwei (8%) der Kinder (Alter: beide 6J.) hatten von sich aus zu Anfang nur stichwortartige Bildbeschreibungen während der Aktivierungsphase genannt, teilweise wurden lediglich Tiere mit Wortwiederholungen aufgezählt („Da ist ein Hase und noch ein Hase und ein Bär.“). Diese Probanden wurden während der Bildbeschreibung von der Untersucherin mit konkreteren Fragen nach dem Aussehen, der Kleidung der Wichtel, etc. unterstützt, woraufhin alle Kinder frei weitererzählten. Die älteren

Kinder der Gruppe berichteten strukturierter über die Bilder und trennten Aktivierungsphase und Entspannungsphase scharf.

Bei 4 (17%) der Kinder (Alter: 6J., 6J., 7J., 9J.) traten durchschnittlich nach 14 Durchgängen Motivationsprobleme auf. Es gelang den Probanden nicht mehr, sich auf die Bilder zu konzentrieren und in den Entspannungsphasen abzuschalten, einige Kinder fragten zwischendurch mehrfach, wie viele Bilder noch kommen oder bewegten sich während der Entspannungsphasen unruhig.

Drei (13%) der Kinder (Alter: 6J., 7J., 9J.) erzählten während der Aktivierungsphase schnell und schwallartig die dargestellten Szenen bis in kleinste Details und konnten sich von einigen komplexeren Bildern in der Entspannungsphase nicht lösen, so dass zu Beginn dieser Phase ebenfalls Sprachaktivität vorhanden war, und der Ruheblutfluss später als bei den anderen Kindern erreicht wurde. Einem Teil der Probanden gelang es nicht jedesmal nach der Aktivierungsphase die Augen zu schließen. Oft wurde diese Phase auch dazu genutzt die Sitzposition zu verändern und besonders jüngere Kinder schaukelten mit den Füßen.

Der Lateralitätsindex in der Gruppe zeigte Werte zwischen -9,89 und 8,67. Der Mittelwert lag bei $0,74 \pm 4,22$, der Median betrug 2,16.

Die hypothesenkonforme maximale Aktivierung in Prozent ergab für die Gruppe der „Kinder“ Werte zwischen -5 bis 11%, der Mittelwert war $3,09\% \pm 4,38\%$, der Median betrug 3%.

Die maximale Aktivierung wurde zwischen 3s und 13 Sekunden gemessen, der Mittelwert war $8,09s \pm 1,86s$, der Median lag bei 8s.

Die größte Differenz zwischen linker und rechter ACM wurde zwischen 4s und 27 Sekunden beobachtet, der Mittelwert betrug $14,61s \pm 6,97s$, der Median lag bei 15s.

VP-Nr. 6 lateralisierte beim Bildbeschreibungsparadigma nicht ausreichend, so dass keine dominante Hemisphäre bestimmt werden konnte (Tab. 3).

Tabelle 3: Lateralitätsindex der Gruppe „Kinder“

VP-Nr.	Geschlecht	Alter	EHI	LI Bild
				Mean ± SD
1	♂	7	90	-4,76 ± 1,27
2	♀	8	100	-1,79 ± 0,80
3	♀	8	100	-3,00 ± 0,68
4	♂	6	100	2,38 ± 1,12
5	♂	9	80	-1,27 ± 0,48
6	♀	10	80	3,84 ± 2,19*
7	♀	10	100	4,05 ± 0,64
8	♀	10	85	4,29 ± 1,98
9	♀	9	100	2,58 ± 1,09
10	♀	10	80	3,6 ± 1,26
11	♀	10	90	8,67 ± 2,15
12	♂	9	100	-9,89 ± 1,34
13	♀	10	100	1,55 ± 0,48
14	♂	6	80	4,44 ± 0,56
15	♀	10	100	-4,42 ± 1,38
16	♀	6	100	1,58 ± 0,65
17	♂	7	90	-6,13 ± 0,96
18	♂	8	85	1,66 ± 0,73
19	♂	7	100	-1,53 ± 0,40
20	♂	8	100	4,02 ± 1,02
21	♀	11	80	2,29 ± 0,91
22	♂	6	100	2,16 ± 0,74
23	♂	6	80	2,80 ± 1,33
∅		8,3	92,17	0,74 ± 4,22

VP-Nr.: Probandennummer fortlaufend; **EHI:** Edinburgh Händigkeitsinventar; **LI Bild:** Lateralitätsindex Bildbeschreibungspadigma; *: keine ausreichende Lateralisierung; ∅: Durchschnittswerte

4.4 Vergleich der Probandengruppen

Die hypothesenkonforme Lateralisierung der Jugendlichen im Bildbeschreibungsparadigma zeigte ähnliche Werte wie die der Kinder. (Abb. 10).

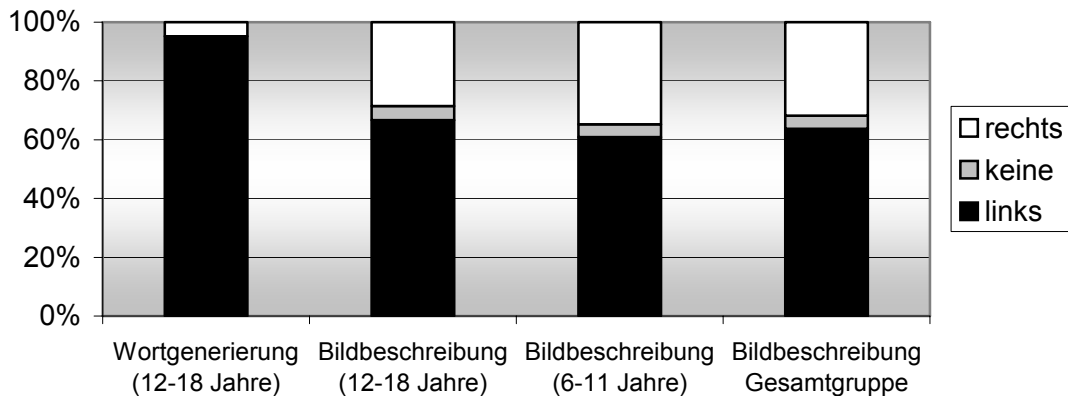


Abbildung 10:

Häufigkeiten der Lateralisierungstypen bei den verschiedenen Paradigmen und Versuchsgruppen

Die Streubreite der Lateralitätsindizes war in den Bildbeschreibungsparadigmen beider Gruppen deutlich größer als im Wortgenerierungsparadigma der Gruppe „Jugendliche“ (Abb. 11, 12 und 13).

Die LI der Kinder ($0,74 \pm 4,22$) und die LI der Jugendlichen ($2,35 \pm 4,65$) beim Paradigma Bildbeschreibung (Abb. 12) waren nicht signifikant unterschiedlich ($p=0,19$).

4 Ergebnisse

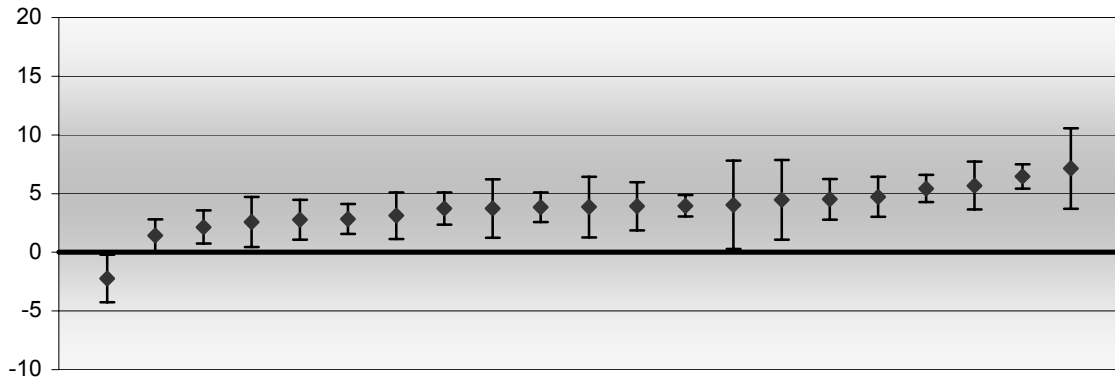


Abbildung 11:
Verteilung der LI des Paradigmas Wortgenerierung in der Gruppe "Jugendliche" (Datenpunkt: LI; oberer und unterer Whisker: Bereich der Standardfehler; n=21)

Der Proband, der im Wortgenerierungsparadigma rechtsseitig lateralisierte (Abb. 11), zeigte auch im Bildbeschreibungsparadigma eine rechtsseitige Lateralisierung.

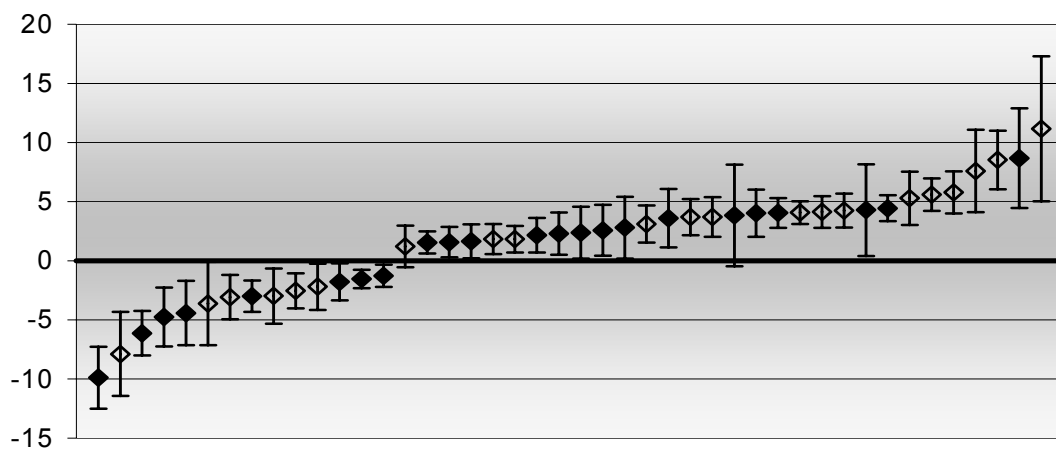
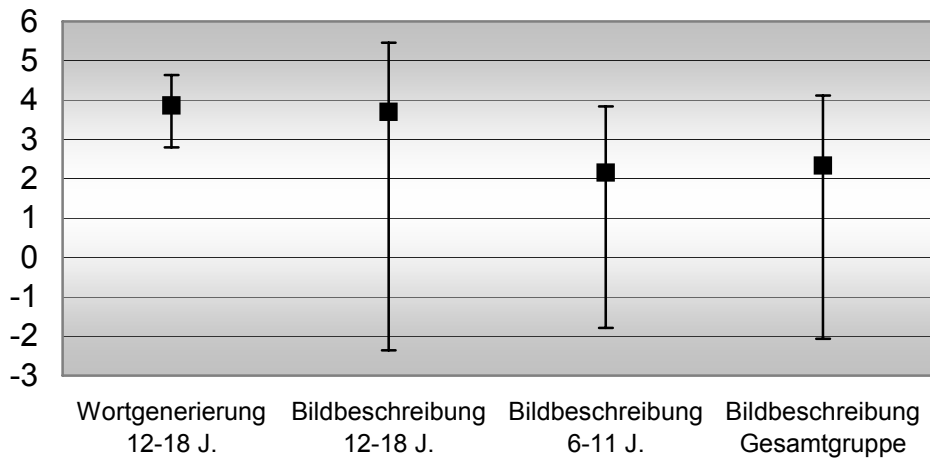


Abbildung 12:
Verteilung der LI beim Paradigma Bildbeschreibung in beiden Gruppen (Datenpunkt: schwarz=LI der Kinder, hell=LI der Jugendlichen; oberer und unterer Whisker: Bereich der Standardfehler; n=44)

**Abbildung 13:**

Darstellung der Mediane der LI (Datenpunkt), der 25 Quartile (unterer Whisker) sowie der 75 Quartile (oberer Whisker)

Es zeigte sich eine negative Korrelation zwischen Händigkeit und dem Lateralitätsindex für das Bildbeschreibungparadigma ($R=-0,36$; $p=0,02$; Tab.4).

Tabelle 4:

Korrelationen zwischen den LI, Alter und EHI

	LI Wort	LI Bild	Alter
LI Bild	0,31 p=0,18		
N	20		
Alter	0,056 p=0,81	0,18 p=0,24	
N	21	44	
EHI	0,009 p=0,97	-0,36 p=0,017	0,098 p=0,52
N	21	44	45

LI Wort: Lateralitätsindex Wortgenerierung; **LI Bild:** Lateralitätsindex Bildbeschreibung; **EHI:** Edinburgh Händigkeits-Inventar; **n=** Anzahl der Probanden

Es konnte keine relevante Korrelation zwischen Alter des Probanden und Lateralitätsindex des Bildbeschreibungsparadigmas gefunden werden (Tab. 4).

Tabelle 5:

Vergleich der Messwerte im Paradigma Bildbeschreibung

	LI	ΔV (in Prozent)	t (max) ΔV (in sek.)	t (max) Lat (in sek.)
Jugendliche	2,35 ± 4,65	6,38 ± 5,87	10,76 ± 5,29	15,86 ± 6,33
Kinder	0,74 ± 4,22	3,09 ± 4,38	8,09 ± 1,86	14,61 ± 6,97
P-Werte	0,19	0,08	0,11	0,35

LI = Lateralitätsindex; **ΔV** = maximaler CBFV-Anstieg in der Aktivierungsphase in %; **t(max) ΔV** = Zeitpunkt des maximalen CBFV-Anstiegs in Sekunden; **t(max) Lat** = Zeitpunkt der maximalen CBFV-Differenz zwischen linker und rechter ACM in Sekunden

Im Bildbeschreibungsparadigma lateralisierten die Jugendlichen stärker als die Kinder (Tab. 5). Sie erzielten im Durchschnitt eine höhere Aktivierung. Die Gruppe der Kinder erzielte früher den maximalen Durchblutungsanstieg, und erreichte die maximale Differenz zwischen linker und rechter ACM früher als die Gruppe der älteren Probanden. Keiner der Unterschiede erreichte allerdings das 0,05 Signifikanzniveau.

4.4.1 Vergleich der Probandengruppen nach visueller Auswahl

Die Auswertungssoftware Average[®] berechnete den LI im Kurvenverlauf der gemittelten Daten lediglich über einen Zeitraum von 2 Sekunden, während dem die Differenz der Strömungsgeschwindigkeiten in beiden ACM am größten ist. Dies könnte hemisphärische Unterschiede vernachlässigen, die zwar zu diesem Zeitpunkt nicht ausgeprägt sind, jedoch konstant über den Messbereich vorhanden waren. Daher legten wir die Kurven der Probanden aus beiden Gruppen einem erfahrenen unabhängigen geblindeten Untersucher vor (HM H.), der den gesamten Kurvenverlauf visuell erfasste. Er wertete subjektiv aus, ob der jeweilige Proband links- oder rechtsdominant war, bzw. bihemisphärisch aktivierte.

Fand in der Aktivierungsphase kein Anstieg der Kurven statt, so wurden diese Probanden von der weiteren Auswertung ausgeschlossen und als nicht beurteilbar klassifiziert (Tab. 6 und 7). Auf diese Weise sollten auch Probanden, die nicht entsprechend der Aufgabenstellung während des Sprechens aktiviert hatten, herausgefiltert werden.

Tabelle 6:
Lateralisierung bei visueller Auswertung der Kurven, Gruppe „Jugendliche“

Dominanz	Wort	Bild
Links	N=17 (20)	N=13 (14)
Rechts	N=2 (1)	N=3 (6)
Bihemisphärisch	N=0 (0)	N=2 (1)
Nicht beurteilbar	N=2 (0)	N=3 (0)

Die Zahlen in Klammern geben die mit Average® berechneten Probandenzahlen an (vgl. 4.2.1)

Tabelle 7:
Lateralisierung bei visueller Auswertung der Kurven, Gruppe „Kinder“

Dominanz	Wort	Bild
Links	-	N=7 (14)
Rechts	-	N=6 (8)
Bihemisphärisch	-	N=3 (1)
Nicht beurteilbar	-	N=7 (0)

Die Zahlen in Klammern geben die mit Average® berechneten Probandenzahlen an (vgl. 4.3.1)

Im Wortgenerierungsparadigma beurteilte der Untersucher 17 (81%) der 21 Probanden als linksdominant, 2 (10%) Probanden als rechtsdominant, und 2 Probanden wurden als „nicht beurteilbar“ klassifiziert.

Die visuelle Einordnung der Kurven des Wortparadigmas stimmte in 17 (81%) Fällen mit der Auswertung durch Average® überein, in 4 Fällen lag eine Divergenz vor.

4 Ergebnisse

Ein (5%) in Average[®] linkslateralisierender Proband wurde demzufolge rechtsdominant eingeschätzt, 2 (10%) in Average[®] linksdominante Probanden wurden durch die visuelle Auswertung ausgeschlossen.

Das Signifikanzniveau hinsichtlich hypothesenkonformer Linkslateralisierung betrug 0,001 im Gegensatz zu vorher $<0,001$ für das Wortgenerierungsparadigma.

Im Bildbeschreibungsparadigma beurteilte der Untersucher 20 (45%) der 44 Probanden als linksdominant (Average[®]: $n=28$), 9 (20%) als rechtsdominant (Average[®]: $n=14$), 5 (11%) als bilateral aktivierend (Average[®]: $n=2$) und 10 (23%) als nicht beurteilbar.

Die visuelle Auswertung stimmte in 20 (46%) Fällen mit der durch Average[®] überein, in 24 (54%) Fällen ergab sich eine Divergenz. Das berechnete Signifikanzniveau hinsichtlich hypothesenkonformer Linkslateralisierung betrug nach visueller Auswahl für das Bildbeschreibungsparadigma 0,30 im Gegensatz zu 0,070 mit Average[®]-Auswertung.

Die Kurven, die vom Untersucher in divergierende Dominanztypen eingeordnet wurden, wiesen meist eine nur geringe Differenz zwischen linker und rechter ACM in der Aktivierungsphase auf, bzw. überkreuzten sich innerhalb der Aktivierungsphase. Über visuellen Ausschluss der Probanden, die nicht erwartungsgemäß aktivierten, ließen sich die Ergebnisse nicht verbessern.

4.4.2 Vergleich nach Ausschluss deaktivierender Probanden

Durch anweisungskonforme Ausführung der Aufgabenstellung ist zu erwarten, dass die Probanden in der Aktivierungsphase ein höheres Durchblutungslevel in beiden Hemisphären erlangen als während der Ruhephase.

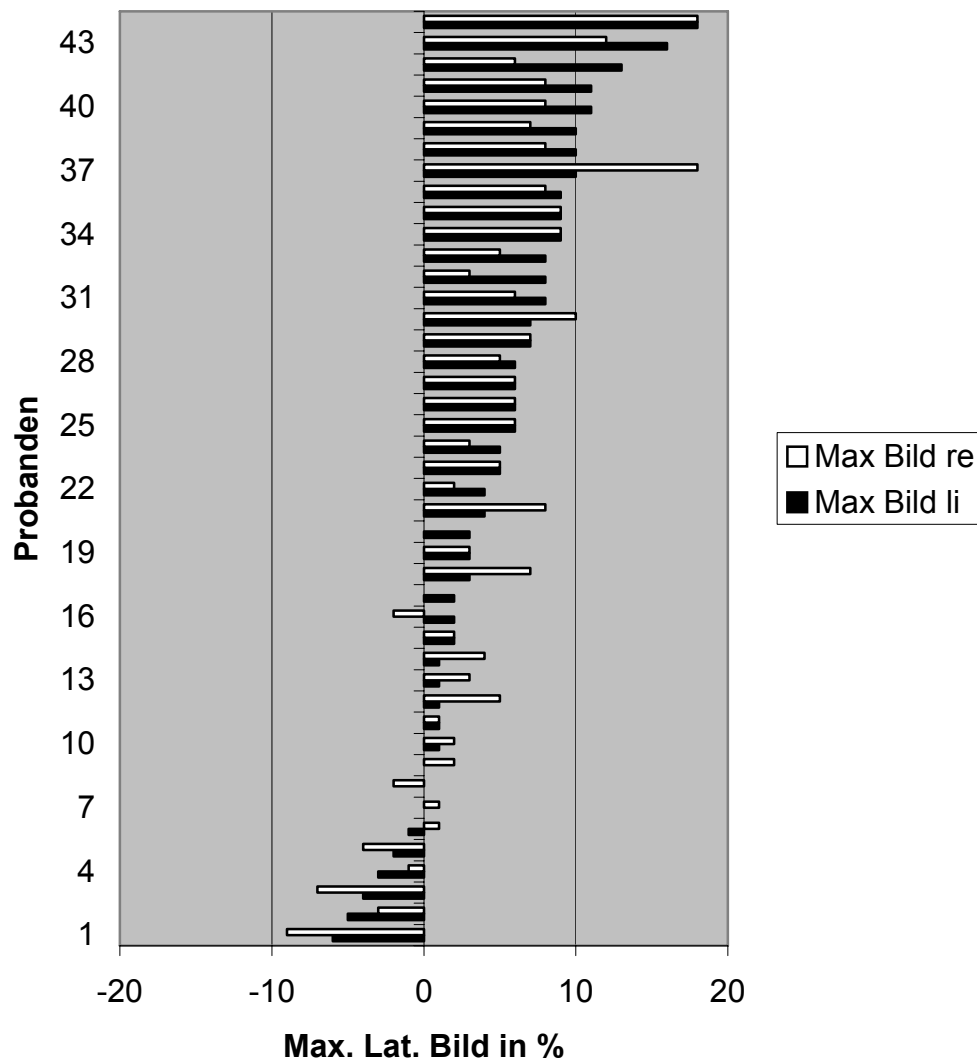


Abbildung 14: Maximale Lateralisierung in der Aktivierungsphase des Bildbeschreibungsparadigmas (in Prozent) gegenüber der Ruhephase
Max Bild re: Maximale Aktivierung in Prozent rechtshemisphärisch, **Max Bild li:** Maximale Aktivierung in Prozent linkshemisphärisch; **N = 44**

Dies war jedoch bei 13 Personen (9 Kindern und 4 Jugendlichen) der 44 Probanden (30%) im Bildbeschreibungsparadigma nicht der Fall (Abb. 14). Sie wiesen während der Aktivierungsphase einen bihemisphärischen

4 Ergebnisse

Abfall der Durchblutung auf. Da eine Deaktivierung nicht hypothesenkonform ist, wurden diese Probanden von der folgenden Berechnung ausgeschlossen.

Von den verbleibenden 31 Probanden wiesen 21 (48% aller 44 Probanden) der Probanden eine hypothesenkonforme linksseitige Lateralisierung auf, 10 (23% aller 44 Probanden) lateralisierten rechtsseitig, bzw. nicht. Das Signifikanzniveau betrug für diese 31 Probanden $p=0,048$ im Gegensatz zu $p=0,070$ bei Einschluss aller 44 Probanden.

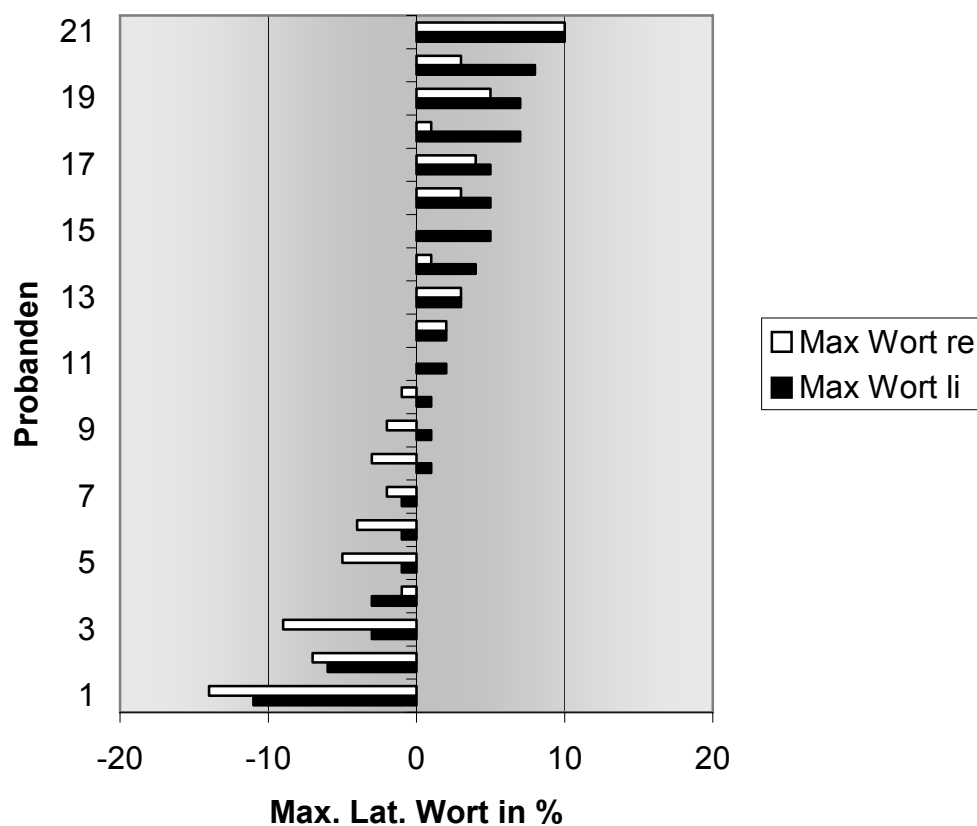


Abbildung 15: Maximale Lateralisierung in der Aktivierungsphase des Wortgenerierungsparadigmas (in Prozent) gegenüber der Ruhephase
Max Wort re: Maximale Aktivierung in Prozent rechtshemisphärisch, **Max Wort li:** Maximale Aktivierung in Prozent linkshemisphärisch; **N = 21**

Sieben der ausgeschlossenen 13 Probanden lateralisierten nach links und 6 nach rechts. Durch den Ausschluss wurden also auf beiden Seiten etwa gleich viele Probanden aus der weiteren Analyse herausgenommen. Eine hypothesenkonforme Verbesserung der Auswertung durch eine erhöhte Anzahl von linksdominanten Probanden nach Ausschluss ergab sich nicht. Beim Wortgenerierungsparadigma verhielt es sich ähnlich (Abb. 15). Durch Ausschluss der "Deaktivierer" (12 Probanden = 57%) verblieben nur 9 Probanden in der Auswertung. Von diesen lateralisierten 8 (38% der 21 Probanden) linkshemisphärisch und 1 (5% der 21 Probanden) rechtshemisphärisch. Das Signifikanzniveau betrug nun $p=0,020$ im Gegensatz zu $p<0,001$ bei Einschluss aller 21 Probanden. Der höhere p-Wert erklärt sich dadurch, dass alle 12 ausgeschlossenen Deaktivierer linkshemisphärisch (hypothesenkonform) lateralisierten.

5 Diskussion

Die Lateralisierung der Sprache im Rahmen der epilepsiechirurgischen Diagnostik bei Kindern wurde bisher invasiv durch den Wada-Test bestimmt. Gerade jüngere Patienten können die erforderliche Aufgabenstellung aber aufgrund von Sopor und Agitation nicht suffizient durchführen (Hamer et al. 2000). Daher wurde in den letzten Jahren zunehmend nach noninvasiven Alternativen gesucht.

Bei erwachsenen Patienten gibt es mehrere noninvasive Methoden zur Sprachlateralisierung. Es kommen fMRT (Szaflarski et al. 2002), dichotischer Hörtest (Zatorre 1989) und die funktionelle transkraniale Dopplersonographie zum Einsatz (Knecht et al. 1998a).

Für Kinder ist es schwieriger ein Verfahren zu wählen, das die Sprachlateralisierung valide bestimmen kann, da besonders bei jüngeren Kindern Probleme bei der Kooperation entstehen. Der dichotische Hörtest ist bei Kindern zwar einfach anzuwenden, eine für den klinischen Einsatz ausreichende Korrelation mit dem Wada-Test konnte bei linksdominanten Kindern aber noch nicht gezeigt werden (Zatorre 1989; Fernandes und Smith 2000). Die funktionelle Magnetresonanztomographie überzeugt zwar durch gute Validität und Reliabilität, ist aber bei Kindern nur in sehr wenigen Fällen erfolgreich durchführbar, da Bewegungsartefakte auftreten und die Kinder unzureichend kooperieren (Holland et al. 2001). Die funktionelle transkraniale Dopplersonographie, die bei Erwachsenen bereits erfolgreich eingesetzt wird (Knecht et al. 1998a; Rihs et al. 1999; Knake et al. 2003) zeichnet sich durch einfache Anwendbarkeit bei guter Korrelation mit dem Wada-Test aus (Knecht et al. 1998a; Rihs et al. 1999; Knecht et al. 2000a; Knake et al. 2004). Die Untersuchung war jedoch bisher an ein Buchstabenparadigma gebunden, so dass die Sprachdominanz jüngerer Kinder aufgrund mangelnder Alphabetkenntnisse nicht mit dieser Methode bestimmt werden konnte.

Ziel dieser Studie war es, ein buchstabenfreies Paradigma zu entwickeln um die Lateralisierung in einer größeren Gruppe von Kindern zuverlässig mit fTCD messen zu können.

5.1 Eignung der funktionellen transkraniellen Dopplersonographie für Kinder

Die funktionelle transkranielle Dopplersonographie eignet sich sehr gut zur Untersuchung von Kindern. Die Blutflussgeschwindigkeit der cerebralen Basilararterien steigt bis zum Alter von 6 Jahren an und sinkt anschließend auf die Werte von Erwachsenen (Schoning et al. 1993). Im Gegensatz zu Erwachsenen besitzen Kinder ein größeres temporales Knochenfenster, so dass die Sonden variabel platziert werden können (Deeg et al. 1997). Durch die größere Variabilität an Winkeln der platzierten Sonden ist die Variabilität der gemessenen Geschwindigkeiten größer. Da in der vorliegenden Studie aber nur die relativen Unterschiede der CBFV gemessen wurden, hatten etwaige Unterschiede in der Geschwindigkeit des Blutflusses durch Alter oder Insonationswinkel keine Auswirkungen auf die Ergebnisse (Deppe et al. 1997).

Die Messung kann im Sitzen durchgeführt werden, und jüngere Kinder können von ihren Eltern begleitet werden oder auch auf dem Schoß einer Bezugsperson untersucht werden. Dadurch bleibt das Angstniveau gering und die Kooperation gut. Moderate Bewegungen gefährden die Ergebnisse im Gegensatz zu Untersuchungen mit fMRT nicht (Knecht et al. 1998a). Die Methode kann ambulant durchgeführt und beliebig oft wiederholt werden, ohne dass es zu Habituationseffekten kommt, so dass sie sich auch für Langzeituntersuchungen verschiedener Fragestellungen eignet. Die Retest-Reliabilität ist gut (Knecht et al. 1998b). Alle Probanden der Gruppe „Kinder“ konnten in der vorliegenden Studie problemlos untersucht werden und kamen mit der Aufgabenstellung gut zurecht.

In Studien zur Sprachlokalisation durch fMRT bei Kindern wurden bislang unterschiedliche Wortgenerierungsparadigmen angewandt (Hertz-Pannier et al. 1997; Lee et al. 1999; Gaillard et al. 2000; Holland et al. 2001). Durch diese Aufgabenstellung wurden bei den erfolgreich getesteten Kindern, ähnlich wie bei Erwachsenen, der inferiore frontale Gyrus links, der dorsolaterale präfrontale Cortex und der mittlere frontale Cortex aktiviert (Schlaggar et al. 2002). Bei Kindern scheint die Aktivierung stärker ausgeprägt zu sein, es ließ sich jedoch eine etwas geringere

Lateralisierung finden, da die Aktivierung vermehrt bilateral auftrat (Hertz-Pannier et al. 1997; Gaillard et al. 2003). Da während sprachlicher Aufgaben bei Kindern die gleichen Regionen aktiviert werden wie bei Erwachsenen, lässt sich die bei Erwachsenen etablierte Sondenplatzierung und Versuchsanordnung auf Kinder übertragen.

Bisher sind in der Literatur zu fTCD bei Kindern nur Einzelfälle und kleinere Serien beschrieben (Knake et al. 2003). Hier konnte die prinzipielle Durchführbarkeit bei Kindern gezeigt werden. Lohmann et al. führten ebenfalls eine Studie mit einem Bildbeschreibungsparadigma bei einer kleineren Gruppe von Kindern durch (Lohmann et al. 2005). Es wurden 16 Kinder im Alter von 2-9 Jahren jeweils zweimal mit fTCD untersucht, wobei auf Bildern nur einzelne Gegenstände ohne konkrete Handlungen gezeigt wurden. Von den 16 Kindern lateralisierten in der ersten Untersuchung 11 (68,8%) nach den klinisch und in der vorliegenden Studie verwendeten Maßstäben nach links. Trotz Verwendung weniger komplexer Bilder ähnelt dieses Ergebnis der vorliegenden Studie. Lohmann konnte zeigen, dass dieses Design eine hohe Retestrelabilität aufwies, ohne dass aber ein Vergleich der Aussagekraft des Paradigmas mit dem standardisierten Wortparadigma bei den Kindern durchgeführt wurde.

Für die vorliegende Studie wurde zur Untersuchung der Kinder ein Bildbeschreibungsparadigma ausgewählt, da hierbei die Aufgabenstellung vertraut war. In Voruntersuchungen wurden unterschiedliche Arten von Bildern getestet. Dabei wurden mit komplexen Bildern, die auch Handlungsstränge erkennen ließen, längere Sprachphasen erzielt, als mit Bildern, auf denen lediglich eine Person oder ein Gegenstand abgebildet war. Daher wurden 20 farbige Bilder aus Kinderbüchern ausgewählt, auf denen Menschen und Tiere bei unterschiedlichen Tätigkeiten dargestellt waren.

Besonders bei den jüngeren Kindern ergab sich bei 26% das Problem, dass die Befestigungsvorrichtung für die temporalen Sonden nicht ausreichend mit den vorgesehenen Schaumstoffpolstern an die Kopfform angepasst werden konnte, so dass die Sonden in einigen Fällen eine zu geringe Kontaktfläche zur Haut aufwiesen, um ein suffizientes Signal zu

empfangen. Daher wurden bei diesen Probanden zusätzlich Watterollen im Bereich der Schläfen in den oberen Rand des Stirnrings geklemmt, um einen günstigeren Winkel der Sonden und somit eine größere Auflagefläche zu erzielen. Mit dieser Methode konnten bei allen Probanden der Gruppe „Kinder“ Daten für die Auswertung erhoben werden.

Bei einer achtzehnjährigen Probandin der 45 untersuchten Personen konnte die Messung aufgrund eines fehlenden temporalen Schallfensters nicht durchgeführt werden, sie wurde vorzeitig aus der Studie ausgeschlossen. Auch andere Autoren berichten über dieses Problem, wobei die Angaben zur Häufigkeit bei Erwachsenen zwischen 3% (Knecht et al. 2000b) und 21% (Knecht et al. 1998a) schwanken. Daten zur Häufigkeit bei Kindern liegen in der Literatur nicht vor.

5.2 Bildbeschreibungsparadigma

5.2.1 Gruppe „Kinder“

Alle 23 Probanden der Gruppe „Kinder“ konnten das Paradigma durchführen. Die Instruktionen waren gut verständlich.

Bei 14 (61%) wurde eine hypothesenkonforme Lateralisierung zur linken Hemisphäre erreicht.

Ein Teil der Kinder benötigte unterstützende Fragen und Motivation zum Beschreiben der Bilder, was bei den Jugendlichen in der Regel nicht notwendig war.

Über die Hälfte der Probanden der Gruppe „Kinder“ hatte Probleme sich nach der Aktivierungsphase zu entspannen. Vingerhoets und Stroobant (2002) vermuten, dass das Anknüpfen gegen aufkommende Gedanken ein CBFV-steigernder Prozess ist, der soweit gehen kann, dass in den Ruhephasen höhere Blutflussgeschwindigkeiten als in der Aktivierungsphase beobachtet werden (Vingerhoets und Stroobant 2002). Daher wurden die Probanden instruiert, sich während der Entspannungsphase ein rauschendes Meer oder einen Sternenhimmel vorzustellen. In jedem Fall sollten die Augen bis zum „Cue“-Signalton

geschlossen bleiben, da bereits passives Bildbetrachten zu signifikanten CBFV-Anstiegen führt, die allerdings bilateral sind, und daher keinen Einfluss auf die Lateralität haben (Hartje et al. 1994).

In anderen Studien wurden während der Entspannungsphase automatisierte Aufgaben, wie beispielsweise langsames Zählen, gestellt (Vingerhoets und Stroobant 2002). Da diese Aufgaben jedoch regelhaft zur Aktivierung des Sprachzentrums führen, waren sie für die vorliegende Studie ungeeignet.

Wir beobachteten negative Veränderungen der Blutflussgeschwindigkeiten während der Aktivierungsphase aufgrund eines verzögerten Rückgangs der CBFV zum Ruheblutfluss bei 9 (39%) Probanden der Gruppe „Kinder“; bei 1 (4%) Proband (8J.) fand keine messbare Veränderung zum Ruheblutfluss während der Bildbeschreibung statt. Gerade jüngeren Kindern fällt es schwer während der 20 minütigen Messung konzentriert zu bleiben und sich dennoch in den Entspannungsphasen ruhig zu verhalten. Die Bewegungsartefakte gefährden hierbei nicht die Ergebnisse, da sie mit dem Average[®] Programm herausgefiltert werden können. Die Schwierigkeit besteht eher darin, nach der Aktivierungsphase den Ruheblutfluss erneut zu erreichen. Dies könnte in zukünftigen Studien erreicht werden, indem der Untersucher nach jeder Aktivierungsphase laut „Stop!“ sagt und die konkrete Anweisung zur Entspannung gibt, wie beispielsweise: „Nun schließe wieder die Augen und denke an einen Sternenhimmel!“.

Eventuell könnte auch eine „Traumreise“ vorgelesen werden, wie sie in manchen Entspannungstechniken verwendet wird, um die Kinder während der Ruhephase zu beschäftigen ohne die sprachdominante Hemisphäre zu sehr anzuregen, was im Vorfeld solch einer Studie jedoch geklärt werden müsste. Denkbar wäre auch die Einspielung von Musik, hierbei tritt allerdings das Problem auf, dass Musik unterschiedlich verarbeitet werden könnte. Passives Hören aktiviert bilateral (Matteis et al. 1997), wohingegen aktives Hören je nach Musikalität nach rechts oder links lateralisiert (Evers et al. 1999; Marinoni et al. 2000).

5.2.2 Gruppe „Jugendliche“

Alle 21 Probanden der Gruppe „Jugendliche“ konnten das Bildbeschreibungsparadigma wie erwartet ohne Schwierigkeiten durchführen. Den Probanden fiel es leichter als den Kindern während der gesamten Aktivierungsphase laut zu sprechen, Hilfestellungen waren nicht notwendig. Die Instruktionen für die Entspannungsphase wurden besser eingehalten, es gab weniger Bewegungsartefakte und keiner der Probanden sprach während der Ruhephase. Objektiv beobachtet entspannten sich die Probanden dieser Gruppe besser. Die Motivation sank gegen Ende der Aufgabe nicht ab, obwohl die Probanden beide Paradigmen hintereinander durchführten, also die doppelte Zeit konzentriert bleiben mussten.

Insgesamt gesehen schienen die Instruktionen besser befolgt worden zu sein. Die Ergebnisse der beiden Gruppen bezüglich der hypothesenkonformen Lateralisierung unterschieden sich nicht signifikant. Auch in dieser Gruppe veränderte sich die CBFV bei 4 (19%) Probanden während der Aktivierungsphase des Bildbeschreibungs-paradigmas negativ, bei 3 (14%) Probanden zeigten sich keine Veränderungen zum Ruheblutfluss.

Während in der Gruppe „Kinder“ 61% der Probanden hypothesenkonform nach links lateralisierten, waren es bei den Jugendlichen 67%. Die Anzahl der hypothesenkonformen Lateralisierung unterschied sich nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen und es ergaben sich keine relevanten Korrelationen zwischen Alter und den gemessenen Parametern. Dies legt nahe, dass das Alter zwischen 6J. und 18J. keinen Einfluss auf die Ergebnisse hat.

Im Gegensatz zum Bildbeschreibungsparadigma mit 64%, lateralisierte das Wortgenerierungsparadigma zu 95% hypothesenkonform nach links. Daher ist davon auszugehen, dass das Bildbeschreibungsparadigma weniger häufig als das Wortgenerierungsparadigma zu einer Linkslateralisierung führt. Dies spiegelt sich in den Werten des Lateralitätsindex wider. In der Gruppe der Jugendlichen betrug der Mittelwert des LI für das Wortgenerierungsparadigma 3,72 ($\pm 1,93$), im Bildbeschreibungsparadigma wurden geringere LIs mit einem Mittelwert

von 2,35 (\pm 4,65) erzielt. In der Gruppe der Kinder betrug der mittlere LI nur 0,74 (\pm 4,22) und war damit noch geringer als bei den Jugendlichen. Eine Ursache dafür könnte sein, dass die Probanden der älteren Gruppe die Anweisungen besser befolgt haben und sich leichter entspannen konnten. Dafür spricht auch die höhere maximale Aktivierung der Jugendlichen im Vergleich zu der der Kinder.

Beim Wortgenerierungsparadigma kam es in der Gruppe der Jugendlichen durchschnittlich lediglich zu einem maximalen Anstieg von 1,7% im Gegensatz zu 6,4% während der Bildbeschreibung. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass im Wortgenerierungsparadigma zu Anfang leise generiert wird, wohingegen beim Bildbeschreibungsparadigma gleich zu Beginn expressive Sprache gefordert wird, die im allgemeinen eine höhere bihemisphärische Aktivität hervorrufen würde als gedankliche Sprachaufgaben. Im Wortgenerierungsparadigma wurde die maximale Differenz der CBFV im Durchschnitt später erreicht, da das Versuchsdesign zwischen 22,5s und 27s durch die expressive Sprechphase eine zweite Aktivierungsphase vorsah, wohingegen beim Bildbeschreibungsparadigma ein Design mit lediglich einer konstanten Aktivierungsphase gewählt war, was zu einem frühen Peak führte.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die höheren LI im Wortgenerierungsparadigma im Vergleich zum Bildbeschreibungsparadigma bei den Jugendlichen belegen, dass das Wortgenerierungsparadigma besser in der Lage war, die Hemisphären asymmetrisch zu aktivieren.

Möglicherweise war die Aufgabenstellung für die Kinder und Jugendlichen inhaltlich nicht sprachlich komplex genug, da die Bilder aus Kinderbüchern für 3-6 jährige Kinder stammten. Beim Wortgenerierungsparadigma ist die gesamte Zeit eine "verbale" Aufmerksamkeit gefordert um sich immer neue Worte auszudenken, die Beschreibung von Landschaften oder Tieren hingegen könnte automatisierter ablaufen und daher den Blutfluss symmetrischer anregen. Eine andere Möglichkeit besteht darin, dass aufgrund der Bilder das räumliche Vorstellungsvermögen nahezu gleich stark wie die sprachlichen Zentren angesprochen wird, so dass

gleichzeitig die CBFV der rechten Hemisphäre zu sehr ansteigt um eine signifikante Lateralisierung zu messen.

5.3 Wortgenerierungsparadigma

Zwanzig (95%) der Probanden lateralisierten hypothesenkonform nach links, lediglich ein Proband (5%) war rechtsdominant. Andere Studien gaben für atypische Sprachlateralisierung Werte zwischen 2-4% bei Rechtshändern und 8-27% bei Linkshändern an (Knecht et al. 2000b; Floel et al. 2005; Springer et al. 1999; Pujol et al. 1999; Szaflarski et al. 2002).

Der Proband aus der Gruppe „Jugendliche“ (VP-Nr.19), der im Wortgenerierungsparadigma ($LI=-2,24$) nach rechts lateralisierte, tat dies auch im Bildbeschreibungparadigma ($LI=-2,54$). Das entspricht einem Anteil von 5% in der Gruppe „Jugendliche“. Der Proband war ein starker Rechtshänder laut EHI (90). Auf Befragen der Mutter stellte sich allerdings heraus, dass der Proband im Vorschulalter von sich aus mit der linken Hand malte, die Eltern ihn aber dazu ermutigt hatten stattdessen die rechte Hand zu benutzen. Der Proband war also wahrscheinlich ein umerzogener Linkshänder, womit sich die Wahrscheinlichkeit einer atypischen Sprachlateralisierung per se erhöht. Da der Proband auch im Bildbeschreibungparadigma eine rechtsseitige Dominanz aufwies, unterstützt das Ergebnis die These, dass beide Paradigmen die gleiche Funktion messen.

Andererseits ergaben sich bei fünf im Wortgenerierungsparadigma linkslateralisierenden Jugendlichen Divergenzen im Bildbeschreibungparadigma, bei dem diese Probanden eine rechtsseitige Dominanz aufwiesen. Diese unterschiedlichen Ergebnisse könnten sich damit erklären lassen, dass durch die räumlich komplexen Bilder möglicherweise die rechtshemisphärischen Areale für räumliches Denken mitaktiviert wurden, so dass die im Wortgenerierungsparadigma linkslateralisierenden Probanden im Bildparadigma stärker die rechte Hemisphäre aktivierten.

5.4 Auswertungsverfahren

Durch die visuelle Beurteilung der vollständigen Kurvenverläufe sollten Probanden, die nicht aufgabenkonform mitarbeiteten, aus der folgenden Auswertung herausgefiltert werden. Durch dieses Verfahren verbesserte sich die Aussagefähigkeit beider Paradigmen jedoch nicht.

Zudem stimmte die visuelle Zuordnung der in der Auswertung verbleibenden Bildbeschreibungskurven in nur 46% der Fälle mit der automatisierten Auswertung überein, was im Bereich der Ratewahrscheinlichkeit liegt. So scheint diese Methode für den klinischen Einsatz wenig geeignet.

Auch die Verfahrensweise, bei der alle Probanden, die während der Aktivierungsphase keinen Anstieg der Durchblutungsgeschwindigkeit aufwiesen, ausgeschlossen wurden, brachte nur eine scheinbare Verbesserung der Sensitivität der Paradigmen, da 7 Linkslateralisierer und 6 Rechtslateralisierer ausgeschlossen wurden. Der kleinere p-Wert ergab sich hierbei lediglich durch die geringere Gruppengröße, auf die die hypothesenkonformen Lateralisierer nun bezogen wurden. Es ist jedoch nicht auszuschließen, dass diese Filterung vor der endgültigen Auswertung eventuell bei größerer Fallzahl eine bessere Übereinstimmung mit dem Wortparadigma erbringt. Zum jetzigen Zeitpunkt lässt sich anhand dieses Ergebnisses lediglich die These untermauern, dass eine starke Aktivierung zum Ende der Entspannungsphase oder in der Cue-Phase, mit nachfolgender Deaktivierung während des Paradigmas, das Ergebnis bezüglich der Lateralisierung nicht verfälscht (Vingerhoets und Stroobant 2002), da es sich um ein bihemisphärisches Phänomen handelt.

5.5 Einflussfaktoren

Es wurde kein relevanter Zusammenhang zwischen Lateralitätsindex des Wortgenerierungsparadigmas und Grad der Rechtshändigkeit gefunden, was auch nicht zu erwarten war, da nur starke Rechtshänder ($EHI > 80$)

eingeschlossen wurden, und die Spannbreite des EHI-Wertes daher nur gering war. Auch Springer et al. fanden keine Korrelation in ihrer fMRI-Studie (Springer et al. 1999), während Knecht et al. eine positive Korrelation mittels fTCD bei einer Gruppe von Links-, Rechts- und Beidhändern belegen konnten (Knecht et al. 2000b).

Hinsichtlich Geschlecht und Lateralitätsindex wurde ebenfalls keine signifikante Korrelation gefunden. Ältere Studien vermuteten eine schwächer lateralisierte Sprachfunktion bei Frauen (Bakan und Putnam 1974), wobei die Unterschiede nur gering ausgeprägt waren. Andere Studien mit fTCD (Rihs et al. 1995), PET (Buckner et al. 1995), Wada-Test (Loring et al. 1990b) und fMRI (Frost et al. 1999) fanden ebenfalls keine Korrelation zwischen Geschlecht und LI. Die vorliegende Studie unterstützt die These, dass keine relevanten Geschlechtsunterschiede bezüglich der Lateralisierung vorhanden sind.

Zwischen Alter und Höhe des LI fand sich weder im Wortgenerierungsparadigma noch im Bildbeschreibungparadigma eine signifikante Korrelation. Andere Studien mit erwachsenen Probanden, die eine negative Korrelation berichteten, führten dies auf den altersabhängigen Verlust der funktionellen Kapazität der Hirngefäße zurück, wodurch mit zunehmendem Alter Kompensationsmechanismen eingesetzt werden (Grady 1996; Orlandi und Murri 1996). Bei Kindern wird zur Zeit immer noch kontrovers diskutiert, ob die Sprachlateralisierung angeboren ist, wofür die bereits bei der Geburt vorhandenen morphologischen Asymmetrien sprechen. Andererseits erholen sich Kinder nach Hemisphärenläsionen schneller und scheinen eine größere Plastizität zu besitzen (Boatman et al. 1999). Dies spricht für die These, dass sich die Lateralisierung erst während der Pubertät festigt (Gaillard et al. 2000; Holland et al. 2001). Im Gegensatz zu Erwachsenen scheint über die untersuchte Altersstufe von 6-18 Jahren in der vorliegenden Studie der Grad der Lateralisierung bei gesunden Rechtshändern gleich zu bleiben.

5.6 Probanden mit negativer Aktivierung

Ein Drittel der Probanden wies einen Abfall der CBFV während der Aktivierungsphase des Bildbeschreibungsparadigmas auf.

Diese Personen könnten die Aufgabe so stark antizipiert haben, bzw. gegen Ende der Ruhephase aufkommende Gedanken bekämpft haben, dass die Durchblutung bereits vor Aufgabenstellung auf ein hohes Niveau anstieg. Mit Betrachten des Bildes und dem Beginn des Erzählens sank die Anspannung offenbar wieder. Ähnliche Phänomene wurden auch in anderen Studien beschrieben (Vingerhoets und Stroobant 2002).

Im Bildbeschreibungsparadigma trat die negative Aktivierung häufiger bei den Kindern (39,1%) als bei den Jugendlichen (19%) auf, da sie möglicherweise aufgeregter waren, oder größere Angst hatten. Dies ließe sich in Zukunft durch reguläre Probedurchgänge vor der eigentlichen Messung reduzieren.

5.7 Limitationen der Studie und Ausblick

Aufgrund der geringen Anzahl an Probanden und der unzureichenden Studienlage bezüglich fTCD bei Kindern müssen die Ergebnisse zurückhaltend interpretiert werden. Obwohl hier nur eine Teilfunktion der Sprache getestet wurde, legen Studien, die fTCD mit dem Wada-Test vergleichen, nahe, dass sich die aktivierten Sprachareale der verschiedenen Tests in großen Teilen überschneiden (Rihs et al. 1999; Knake et al. 2003). Dennoch kann nicht ausgeschlossen werden, dass nicht alle sprachproduzierenden Areale durch fTCD erfasst werden.

Der Versuchsaufbau verursachte keine Angst bei den Kindern, so dass die Untersuchung in ruhiger und entspannter Atmosphäre durchgeführt werden konnte. Somit stellt fTCD eine sichere und kostengünstige Alternative zu invasiven Tests dar, die besonders für Kinder gut geeignet ist, da eine unkomplizierte und schnelle Durchführung ohne stationären Aufenthalt möglich ist.

Im Bildbeschreibungsparadigma ergaben sich hinsichtlich Datenqualität und Auswertbarkeit keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Dies spricht dafür, dass auch Kinder, die noch keine ausreichenden Alphabetskenntnisse besitzen, zu den gleichen Ergebnissen kommen wie Jugendliche. Die Zuverlässigkeit des Bildbeschreibungsparadigmas mit 64% hypotesenkonformer Linkslateralisierung war aber geringer als die des etablierten Wortgenerierungsparadigmas, das zu 95% links lateralisierte, und reicht zum jetzigen Zeitpunkt für eine klinische Anwendung nicht aus. Dies zeigt sich besonders im direkten Vergleich der beiden Paradigmen bei der Gruppe der Jugendlichen. Möglicherweise wurde durch das Bildbeschreibungsparadigma nicht nur das Sprachzentrum aktiviert, sondern zusätzlich auch die kontralaterale Hemisphäre, in der führend räumliches Denken verarbeitet wird. Durch die Ein- und Ausschlusskriterien wurden nur starke Rechtshänder eingeschlossen, so dass die sprachdominante Hemisphäre linksseitig zu erwarten war, was sich auch im Wortgenerierungsparadigma der Jugendlichen bestätigte. Das Bildbeschreibungsparadigma müsste daher in weiteren Studien so modifiziert werden, dass der sprachliche Teil der

Aufgabe weiter in den Vordergrund rückt, bei verminderter Aktivierung der kontralateralen Hemisphäre. Durch eine Vereinfachung der Bilder ist nicht zu erwarten, dass die Zuverlässigkeit des Bildbeschreibungsparadigmas verbessert wird (Lohmann et al. 2005).

In weiteren Studien mit fTCD bei Kindern ist geplant, statt des Bildbeschreibungsparadigmas ein standardisiertes kindgerechtes Interview zu entwickeln, durch das rezeptive und expressive Sprachfunktionen ausschließlicher angeregt werden könnten unter Vermeidung von visueller Aufmerksamkeit.

Zur Verbesserung der maximalen Differenz zwischen rechter und linker ACM in der Aktivierungsphase ist es darüber hinaus notwendig, in der Entspannungsphase den Ruheblutfluss beider ACM sicherer anzugleichen. Hierfür sollte die Entspannungsphase bei Untersuchungen mit Kindern so umgestaltet werden, dass eine klarere Trennung zwischen Aktivierung und Ruhe zu erkennen ist (vgl. 5.2.1).

6 Zusammenfassung

Vor epilepsiechirurgischen Eingriffen ist es für die Resektionsstrategie in vielen Fällen wichtig, die sprachdominante Hemisphäre des Patienten zu bestimmen. Bisheriger Goldstandard für die Sprachlateralisierung ist der Wada-Test, ein invasives, aufwändiges, teures und für den Patienten unangenehmes Verfahren, das einer konventionellen Katheterangiographie bedarf und auf einer Hemisphären-getrennten Anästhesie beruht. Besonders Kinder sind aufgrund von Somnolenz oder Agitiertheit während des Tests oftmals nicht in der Lage, den Test suffizient durchzuführen. Die funktionelle transkraniale Dopplersonographie (fTCD) während einer Wortgenerierungsaufgabe wird bei Erwachsenen als alternatives non-invasives Verfahren angesehen. Die Durchführbarkeit ist an Kenntnisse des Alphabets geknüpft. Um auch Kinder ohne sichere Alphabetkenntnisse von diesem Verfahren profitieren zu lassen, war das Ziel der Studie, ein standardisiertes buchstabenfreies Paradigma zu entwickeln und zu evaluieren, das in ausreichendem Maße zur sprachdominanten Seite lateralisiert.

Es wurde daher ein Bildbeschreibungsparadigma mit 20 szenenreichen Bildern aus Kinderbüchern ausgewählt, die von 25 rechtshändigen 6-11jährigen Kindern (Gruppe „Kinder“) beschrieben werden sollten. Während zwanzig alternierenden Ruhe- und Aktivierungsphasen (Bildbeschreibung) wurde synchron mittels fTCD die Blutflussgeschwindigkeit in der rechten und linken Arteria cerebri media aufgezeichnet. Der aufgabengetriggerte Anstieg der Strömungsgeschwindigkeit wurde gemessen und zwischen beiden Hirnarterien verglichen, was die Berechnung eines Lateralitätsindex (LI) inkl. des Standardfehlers erlaubte. Der LI wurde mit den Ergebnissen einer Kontrollgruppe verglichen, die aus 23 rechtshändigen 12-18jährigen Jugendlichen (Gruppe „Jugendliche“) bestand, die das Bildbeschreibungsparadigma zusätzlich zum bereits etablierten Wortgenerierungsparadigma durchführten. Die Ergebnisse wurden non-parametrisch ausgewertet.

In der Gruppe „Kinder“ wurde eine Untersuchung aufgrund von bereits

vorher bestehenden Kopfschmerzen abgebrochen, die Daten eines weiteren Kindes konnten aufgrund eines Aufzeichnungsfehlers nicht ausgewertet werden. In der Gruppe „Jugendliche“ wurde eine Probandin wegen fehlendem Schallfenster und ein weiterer Proband aufgrund unzureichender Kooperation ausgeschlossen.

Vierzehn (61%) der 23 eingeschlossenen Kinder (LI: $0,74 \pm 4,22$) zeigten hypothesenkonform eine Linkslateralisierung im Bildbeschreibungsparadigma, 8 (35%) lateralisierten nach rechts, bei 1 (4%) Probanden zeigte sich keine Dominanz ($p=0,30$). Von den Jugendlichen (LI: $2,35 \pm 4,65$) lateralisierten im Bildbeschreibungsparadigma 14 (67%) links, 6 (29%) lateralisierten rechts, 1 (5%) Proband zeigte keine signifikante Dominanz ($p=0,13$). Es fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Höhe der LI der Kinder und der LI der Jugendlichen ($p=0,19$). Im Wortgenerierungsparadigma lateralisierten 20 (95%) der 21 Jugendlichen ($3,72 \pm 1,93$) nach links, 1 (5%) Proband lateralisierte wie auch in der Bildbeschreibung zur rechten Hemisphäre ($p < 0,001$). In der Gruppe „Jugendliche“ bestand keine signifikanter Korrelation zwischen den LI beider Paradigmen ($R=0,34$; $p=0,14$) und die Höhe der LI aus Bildbeschreibung und Wortgenerierung waren nicht signifikant unterschiedlich ($p=0,60$). Zwischen Alter und Höhe der LI fand sich weder im Wortgenerierungsparadigma ($p=0,81$) noch im Bildbeschreibungsparadigma ($p=0,24$) eine signifikante Korrelation.

Im buchstabenfreien Bildbeschreibungsparadigma zeigte sich in ähnlicher Ausprägung in der Mehrzahl der Kinder und Jugendlichen eine linksseitige Lateralisierung. Hinsichtlich Datenqualität und Auswertbarkeit fanden sich keine relevanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Der LI war über die untersuchten Altersstufen zwischen 6 und 18 Jahren stabil. Das Bildbeschreibungsparadigma identifizierte jedoch im Vergleich zum Wortgenerierungsparadigma weniger häufig die sprachdominante Hemisphäre. Eventuell wurden durch die komplexen Bilder zusätzlich kontralaterale Zentren für räumliches Denken aktiviert, so dass die interhemisphärische Blutstromdifferenz geringer ausfiel. Daher könnte in Folgestudien fTCD während eines standardisierten kindgerechten Interviews durchgeführt werden, so dass rezeptive und expressive

Sprachfunktionen spezifischer als das Bildbeschreibungsparadigma angeregt werden könnten unter Vermeidung starker visueller Aktivität. So könnte das Potenzial der Methode ausgeschöpft werden, in Zukunft einen wichtigen non-invasiven Beitrag in der präoperativen Epilepsie-Diagnostik von Kindern mit fokaler Epilepsie zu leisten.

7 Literaturverzeichnis

Aaslid R, Lindegaard KF, Sorteberg W, Nornes H. Cerebral autoregulation dynamics in humans. *Stroke* 1989; 20: 45-52.

Aaslid R, Markwalder TM, Nornes H. Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. *J Neurosurg* 1982; 57: 769-774.

Acharya JN, Dinner DS. Use of the intracarotid amobarbital procedure in the evaluation of memory. *J Clin Neurophysiol* 1997; 14: 311-325.

Adelson PD, O'Rourke DK, Albright AL. Chronic invasive monitoring for identifying seizure foci in children. *Neurosurg Clin N Am* 1995; 6: 491-504.

Ameriso SF, Mohler JG, Suarez M, Fisher M. Morning reduction of cerebral vasomotor reactivity. *Neurology* 1994; 44: 1907-1909.

Aoyagi K, Aihara M, Goldberg E, Nakazawa S. Lateralization of the frontal lobe functions elicited by a cognitive bias task is a fundamental process. Lesion study. *Brain Dev* 2005; 27: 419-423.

Bakan P, Putnam W. Right-left discrimination and brain lateralization. Sex differences. *Arch Neurol* 1974; 30: 334-335.

Barr WB, Schaul N, Decker R, Lantos G. Post-operative amnesia after "passing" memory testing during the intracarotid amytal procedure. *Epilepsia* 1992; 33: 138.

Barton MI, Goodglass H, Shai A. Differential recognition of tachistoscopically presented English and Hebrew words in right and left visual fields. *Percept Mot Skills* 1965; 21: 431-437.

Baumgartner RW, Mathis J, Sturzenegger M, Mattle HP. A validation study on the intraobserver reproducibility of transcranial color-coded duplex sonography velocity measurements. *Ultrasound Med Biol* 1994; 20: 233-237.

Bazin B, Cohen L, Lehericy S, Pierrot-Deseilligny C, Marsault C, Baulac M, Le Bihan D. [Study of hemispheric lateralization of language regions by functional MRI. Validation with the Wada test]. *Rev Neurol (Paris)* 2000; 156: 145-148.

Benbadis SR, Binder JR, Swanson SJ, Fischer M, Hammeke TA, Morris GL, Frost JA, Springer JA. Is speech arrest during wada testing a valid method for determining hemispheric representation of language? *Brain Lang* 1998; 65: 441-446.

Blume WT, Grabow JD, Darley FL, Aronson AE. Intracarotid amobarbital test of language and memory before temporal lobectomy for seizure control. *Neurology* 1973; 23: 812-819.

Boatman D, Freeman J, Vining E, Pulsifer M, Miglioretti D, Minahan R, Carson B, Brandt J, McKhann G. Language recovery after left hemispherectomy in children with late-onset seizures. *Ann Neurol* 1999; 46: 579-586.

Broadbent DE. The role of auditory localization in attention and memory span. *J Exp Psychol* 1954; 47: 191-196.

Brownell H. Appreciation of metaphoric and connotative word meaning by brain-damaged patients. In: Chiarello C, editor. *Right Hemisphere Contributions to Lexical Semantics*. Berlin: Springer, 1988: 19-31.

Buckner RL, Raichle ME, Petersen SE. Dissociation of human prefrontal cortical areas across different speech production tasks and gender groups. *J Neurophysiol* 1995; 74: 2163-2173.

Bulla-Hellwig M, Vollmer J, Gotzen A, Skreczek W, Hartje W. Hemispheric asymmetry of arterial blood flow velocity changes during verbal and visuospatial tasks. *Neuropsychologia* 1996; 34: 987-991.

Chiron C. [Functional neuroimaging in children]. *Rev Neurol (Paris)* 2004; 160 Spec No 1:5S131-7.: 5S131-5S137.

Cupini LM, Matteis M, Troisi E, Sabbadini M, Bernardi G, Caltagirone C, Silvestrini M. Bilateral simultaneous transcranial Doppler monitoring of flow velocity changes during visuospatial and verbal working memory tasks. *Brain* 1996; 119: 1249-1253.

de Maddalena H, Watzlawick-Schumacher M, Arold R. [Assessment of the Dichotic Listening Test by Feldmann in children with developmental reading and spelling disorders]. *Laryngorhinootologie* 2001; 80: 610-616.

Deeg KH, Peters H, Schumacher R, Weitzel D. *Die Ultraschalluntersuchung des Kindes*. Springer, 1997.

Deppe M, Knecht S, Henningsen H, Ringelstein EB. AVERAGE: a Windows program for automated analysis of event related cerebral blood flow. *J Neurosci Methods* 1997; 75: 147-154.

Deppe M, Knecht S, Papke K, Lohmann H, Fleischer H, Heindel W, Ringelstein EB, Henningsen H. Assessment of hemispheric language lateralization: a comparison between fMRI and fTCD. *J Cereb Blood Flow Metab* 2000; 20: 263-268.

Deppe M, Ringelstein EB, Knecht S. The investigation of functional brain lateralization by transcranial Doppler sonography. *Neuroimage* 2004; 21: 1124-1146.

Dinner DS, Luders H, Morris HH, Wyllie E, Kramer RE. Validity of intracarotid sodium amobarbital (Wada test) for evaluation of memory function. *Neurology* 1987; 142.

Dodrill CB. Preoperative criteria for identifying eloquent brain. Intracarotid amytal for language and memory testing. *Neurosurg Clin N Am* 1993; 4: 211-216.

Drager B, Knecht S. When finding words becomes difficult: is there activation of the subdominant hemisphere? *Neuroimage* 2002; 16: 794-800.

Droste DW, Harders AG, Rastogi E. A transcranial Doppler study of blood flow velocity in the middle cerebral arteries performed at rest and during mental activities. *Stroke* 1989; 20: 1005-1011.

Engel J, Jr. Update on surgical treatment of the epilepsies. Summary of the Second International Palm Desert Conference on the Surgical Treatment of the Epilepsies. *Neurology* 1993; 43: 1612-1617.

Evers S, Dannert J, Rodding D, Rotter G, Ringelstein EB. The cerebral haemodynamics of music perception. A transcranial Doppler sonography study. *Brain* 1999; 122: 75-85.

Fernandes MA, Smith ML. Comparing the Fused Dichotic Words Test and the Intracarotid Amobarbital Procedure in children with epilepsy. *Neuropsychologia* 2000; 38: 1216-1228.

Floel A, Buyx A, Breitenstein C, Lohmann H, Knecht S. Hemispheric lateralization of spatial attention in right- and left-hemispheric language dominance. *Behav Brain Res* 2005; 158: 269-275.

Frost JA, Binder JR, Springer JA, Hammeke TA, Bellgowan PS, Rao SM, Cox RW. Language processing is strongly left lateralized in both sexes. Evidence from functional MRI. *Brain* 1999; 122: 199-208.

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

Gaillard WD, Sachs BC, Whitnah JR, Ahmad Z, Balsamo LM, Petrella JR, Braniecki SH, McKinney CM, Hunter K, Xu B, Grandin CB. Developmental aspects of language processing: fMRI of verbal fluency in children and adults. *Hum Brain Mapp* 2003; 18: 176-185.

Gardner WJ. Injection of procaine into the brain to locate speech area in a left-handed person. *Arch Neurol Psychiatry* 1941; 46: 1035-1038.

Giller CA, Bowman G, Dyer H, Mootz L, Krippner W. Cerebral arterial diameters during changes in blood pressure and carbon dioxide during craniotomy. *Neurosurgery* 1993; 32: 737-741.

Glosser G, Cole LC, Deutsch GK, Donofrio N, Bagley L, Baltuch G, French JA. Hemispheric asymmetries in arousal affect outcome of the intracarotid amobarbital test. *Neurology* 1999; 52: 1583-1590.

Gomez SM, Gomez CR, Hall IS. Transcranial Doppler ultrasonographic assessment of intermittent light stimulation at different frequencies. *Stroke* 1990; 21: 1746-1748.

Grady CL. Age-related changes in cortical blood flow activation during perception and memory. *Ann N Y Acad Sci* 1996; 777:14-21.: 14-21.

Grote CL, Wierenga C, Smith MC, Kanner AM, Bergen DC, Geremia G, Greenlee W. Wada difference a day makes: interpretive cautions regarding same-day injections. *Neurology* 1999; 52: 1577-1582.

Gur RC, Gur RE, Resnick SM, Skolnick BE, Alavi A, Reivich M. The effect of anxiety on cortical cerebral blood flow and metabolism. *J Cereb Blood Flow Metab* 1987; 7: 173-177.

Hamer HM, Morris HH, Mascha EJ, Karafa MT, Bingaman WE, Bej MD, Burgess RC, Dinner DS, Foldvary NR, Hahn JF, Kotagal P, Najm I, Wyllie E, Luders HO. Complications of invasive video-EEG monitoring with subdural grid electrodes. *Neurology* 2002; 58: 97-103.

Hamer HM, Wyllie E, Stanford L, Mascha E, Kotagal P, Wolgamuth B. Risk factors for unsuccessful testing during the intracarotid amobarbital procedure in preadolescent children. *Epilepsia* 2000; 41: 554-563.

Harders AG, Laborde G, Droste DW, Rastogi E. Brain activity and blood flow velocity changes: a transcranial Doppler study. *Int J Neurosci* 1989; 47: 91-102.

Hartje W, Ringelstein EB, Kistingner B, Fabianek D, Willmes K. Transcranial Doppler ultrasonic assessment of middle cerebral artery blood flow velocity changes during verbal and visuospatial cognitive tasks. *Neuropsychologia* 1994; 32: 1443-1452.

Hecaén H. Acquired aphasia in children and the ontogenesis of hemispheric functional specialization. *Brain Lang* 1976; 3: 114-134.

Helmstaedter C, Kurthen M, Linke DB, Elger CE. Patterns of language dominance in focal left and right hemisphere epilepsies: relation to MRI findings, EEG, sex, and age at onset of epilepsy. *Brain Cogn* 1997; 33: 135-150.

Hertz-Pannier L, Chiron C, Jambaque I, Renaux-Kieffer V, Van de Moortele PF, Delalande O, Fohlen M, Brunelle F, Le Bihan D. Late plasticity for language in a child's non-dominant hemisphere: a pre- and post-surgery fMRI study. *Brain* 2002; 125: 361-372.

Hertz-Pannier L, Chiron C, Vera P, Van de Moortele PF, Kaminska A, Bourgeois M, Hollo A, Ville D, Cieuta C, Dulac O, Brunelle F, LeBihan D. Functional imaging in the work-up of childhood epilepsy. *Childs Nerv Syst* 2001; 17: 223-228.

Hertz-Pannier L, Gaillard WD, Mott SH, Cuenod CA, Bookheimer SY, Weinstein S, Conry J, Papero PH, Schiff SJ, Le Bihan D, Theodore WH. Noninvasive assessment of language dominance in children and adolescents with functional MRI: a preliminary study. *Neurology* 1997; 48: 1003-1012.

Holland SK, Plante E, Weber BA, Strawsburg RH, Schmithorst VJ, Ball WS, Jr. Normal fMRI brain activation patterns in children performing a verb generation task. *Neuroimage* 2001; 14: 837-843.

Hughlings-Jackson J. *Selected writings of John Hughlings-Jackson*. London: Hadder, 1931.

Jones-Gotman M. Neuropsychological techniques in the identification of epileptic foci. In: Theodore WH, editor. *Surgical Treatment of Epilepsy*. Elsevier Science Publishers, 1992: 87-94.

Kelley RE, Chang JY, Scheinman NJ, Levin BE, Duncan RC, Lee SC. Transcranial Doppler assessment of cerebral flow velocity during cognitive tasks. *Stroke* 1992; 23: 9-14.

Kim SG, Ashe J, Hendrich K, Ellermann JM, Merkle H, Ugurbil K, Georgopoulos AP. Functional magnetic resonance imaging of motor cortex: hemispheric asymmetry and handedness. *Science* 1993; 261: 615-617.

Kimura D. Cerebral dominance and the perception of verbal stimuli. *Canadian Journal of Psychology* 1961; 166-171.

Kimura D. Left-right differences in the perception of melodies. *Quarterly Journal of Experimental Psychology* 1964; 355-358.

Knake S, Haag A, Hamer HM, Dittmer C, Bien S, Oertel WH, Rosenow F. Language lateralization in patients with temporal lobe epilepsy: a comparison of functional transcranial Doppler sonography and the Wada test. *Neuroimage* 2003; 19: 1228-1232.

Knake S, Haag A, Rosenow F. Intracarotid amobarbital test and fTCD in the lateralization of memory and language. *Handbook of Clinical Neurophysiology*. 2004: 257-71.

Knecht S, Deppe M, Drager B, Bobe L, Lohmann H, Ringelstein E, Henningsen H. Language lateralization in healthy right-handers. *Brain* 2000a; 123: 74-81.

Knecht S, Deppe M, Ebner A, Henningsen H, Huber T, Jokeit H, Ringelstein EB. Noninvasive determination of language lateralization by functional transcranial Doppler sonography: a comparison with the Wada test. *Stroke* 1998a; 29: 82-86.

Knecht S, Deppe M, Ringelstein EB, Wirtz M, Lohmann H, Drager B, Huber T, Henningsen H. Reproducibility of functional transcranial Doppler sonography in determining hemispheric language lateralization. *Stroke* 1998b; 29: 1155-1159.

Knecht S, Drager B, Deppe M, Bobe L, Lohmann H, Floel A, Ringelstein E, and Henningsen H. Handedness and hemispheric language dominance in healthy humans. *Brain* 2000b; 123: 2512-2518.

Kurthen M, Lukas M, Hufnagel A, Linke DB, Hefner G, Elger CE, Schramm J. Correlations between verbal memory performance and electrocorticographically determined suppression of electrical brain activity in intracarotid amobarbital tests. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1992; 83: 70-76.

Lee BC, Kuppusamy K, Grueneich R, El Ghazzawy O, Gordon RE, Lin W, Haacke EM. Hemispheric language dominance in children demonstrated by functional magnetic resonance imaging. *J Child Neurol* 1999; 14: 78-82.

Lehericy S, Cohen L, Bazin B, Samson S, Giacomini E, Rougetet R, Hertz-Pannier L, Le Bihan D, Marsault C, Baulac M. Functional MR evaluation of temporal and frontal language dominance compared with the Wada test. *Neurology* 2000; 54: 1625-1633.

Lohmann H, Drager B, Muller-Ehrenberg S, Deppe M, Knecht S. Language lateralization in young children assessed by functional transcranial Doppler sonography. *Neuroimage* 2005; 24: 780-790.

Loring D, Meador K, Lee G, King D. *Amobarbital Effects and Lateralized Brain Function: The Wada Test*. New York: Springer-Verlag, 1992.

Loring DW, Lee GP, Meador KJ, Flanigin HF, Smith JR, Figueroa RE, Martin RC. The intracarotid amobarbital procedure as a predictor of memory failure following unilateral temporal lobectomy. *Neurology* 1990a; 40: 605-610.

Loring DW, Meador KJ, Lee GP, Murro AM, Smith JR, Flanigin HF, Gallagher BB, King DW. Cerebral language lateralization: evidence from intracarotid amobarbital testing. *Neuropsychologia* 1990b; 28: 831-838.

Mader MJ, Romano BW, De Paola L, Silvado CE. The Wada Test: contributions to standardization of the stimulus for language and memory assessment. *Arq Neuropsiquiatr* 2004; 62: 582-587.

Marinoni M, Grassi E, Latorraca S, Caruso A, Sorbi S. Music and cerebral hemodynamics. *J Clin Neurosci* 2000; 7: 425-428.

Matteis M, Silvestrini M, Troisi E, Cupini LM, Caltagirone C. Transcranial doppler assessment of cerebral flow velocity during perception and recognition of melodies. *J Neurol Sci* 1997; 149: 57-61.

McCartney JP, Thomas-Lukes KM, Gomez CR. *Handbook of Transcranial Doppler*. New York: Springer-Verlag, 1997.

McGlone J, Black SE, Evans J, Parkin A, Sadler M, Sita A, Squires E, Stuss D, Wilson BA. Criterion-based validity of an intracarotid amobarbital recognition-memory protocol. *Epilepsia* 1999; 40: 430-438.

McGlone J, MacDonald BH. Reliability of the sodium amobarbital test for memory. *Journal of Epilepsy* 1989; 2: 31-39.

Milner B, Branch C, Rasmussen T. Study of short-term memory after intracarotid injection of sodium amytal. *Trans American Neurology Association* 1962; 87: 224-626.

Milner B, Taylor L, Sperry RW. Lateralized suppression of dichotically presented digits after commissural section in man. *Science* 1968; 161: 184-186.

Mimura M, Kato M, Kato M, Sano Y, Kojima T, Naeser M, Kashima H. Prospective and retrospective studies of recovery in aphasia. Changes in cerebral blood flow and language functions. *Brain* 1998; 121: 2083-2094.

Muller RA, Rothermel RD, Behen ME, Muzik O, Mangner TJ, Chakraborty PK, Chugani HT. Brain organization of language after early unilateral lesion: a PET study. *Brain Lang* 1998; 62: 422-451.

Novelly RA, Williamson PD. Incidence of false-positive memory impairment in the intracarotid Amytal procedure. *Epilepsia* 1989; 30: 711.

Ogawa S, Lee TM, Nayak AS, Glynn P. Oxygenation-sensitive contrast in magnetic resonance image of rodent brain at high magnetic fields. *Magn Reson Med* 1990; 14: 68-78.

Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 1971; 9: 97-113.

Onal C, Otsubo H, Araki T, Chitoku S, Ochi A, Weiss S, Elliott I, Snead OC, III, Rutka JT, Logan W. Complications of invasive subdural grid monitoring in children with epilepsy. *J Neurosurg* 2003; 98: 1017-1026.

Orlandi G, Murri L. Transcranial Doppler assessment of cerebral flow velocity at rest and during voluntary movements in young and elderly healthy subjects. *Int J Neurosci* 1996; 84: 45-53.

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

Rasmussen T, Milner B. The role of early left-brain injury in determining lateralization of cerebral speech functions. *Ann N Y Acad Sci* 1977; 299:355-69.: 355-369.

Rausch R, Risinger M. Intracarotid sodium amobarbital procedure. In: Boulton AA, Baker GB, editors. *Neuromethods*. Clifton, NJ: Humana Press, 1990: 127-46.

Rausch R, Silfvenius H, Wieser HG, Dodrill CB, Meador KJ, Jones-Gotman M. Intraarterial amobarbital procedure. In: Engel JJr, editor. *Surgical treatment of the epilepsies*. New York: Raven Press, 1993: 341-57.

Reilly JS, Bates EA, Marchman VA. Narrative discourse in children with early focal brain injury. *Brain Lang* 1998; 61: 335-375.

Rihs F, Gutbrod K, Gutbrod B, Steiger HJ, Sturzenegger M, Mattle HP. Determination of cognitive hemispheric dominance by "stereo" transcranial Doppler sonography. *Stroke* 1995; 26: 70-73.

Rihs F, Sturzenegger M, Gutbrod K, Schroth G, Mattle HP. Determination of language dominance: Wada test confirms functional transcranial Doppler sonography. *Neurology* 1999; 52: 1591-1596.

Risberg J. Regional cerebral blood flow in neuropsychology. *Neuropsychologia* 1986; 24: 135-140.

Riva D, Cazzaniga L. Late effects of unilateral brain lesions sustained before and after age one. *Neuropsychologia* 1986; 24: 423-428.

Rosenow F, Morris HH, Foldvary NaBW. Focal temporal burst suppression during Wada test correlated with speech arrest. *J Epilepsy* 1997; 10: 272.

Ross ED, Thompson RD, Yenkosky J. Lateralization of affective prosody in brain and the callosal integration of hemispheric language functions. *Brain Lang* 1997; 56: 27-54.

Rutten GJ, Ramsey NF, van Rijen PC, Alpherts WC, van Veelen CW. fMRI-determined language lateralization in patients with unilateral or mixed language dominance according to the Wada test. *Neuroimage* 2002; 17: 447-460.

Sabbah P, Chassoux F, Leveque C, Landre E, Baudoin-Chial S, Devaux B, Mann M, Godon-Hardy S, Nioche C, Ait-Ameur A, Sarrazin JL, Chodkiewicz JP, Cordoliani YS. Functional MR imaging in assessment of language dominance in epileptic patients. *Neuroimage* 2003; 18: 460-467.

Schlaggar BL, Brown TT, Lugar HM, Visscher KM, Miezin FM, Petersen SE. Functional neuroanatomical differences between adults and school-age children in the processing of single words. *Science* 2002; 296: 1476-1479.

Schoning M, Buchholz R, Walter J. Comparative study of transcranial color duplex sonography and transcranial Doppler sonography in adults. *J Neurosurg* 1993; 78: 776-784.

Selwa LM, Buchtel HA, Henry TR. Electrocerebral recovery during the intracarotid amobarbital procedure: influence of interval between injections. *Epilepsia* 1997; 38: 1294-1299.

Silvestrini M, Caltagirone C, Cupini LM, Matteis M, Troisi E, Bernardi G. Activation of healthy hemisphere in poststroke recovery. A transcranial Doppler study. *Stroke* 1993; 24: 1673-1677.

Simon SL, Telfeian A, Duhaime AC. Complications of invasive monitoring used in intractable pediatric epilepsy. *Pediatr Neurosurg* 2003; 38: 47-52.

Sitzer M, Knorr U, Seitz RJ. Cerebral hemodynamics during sensorimotor activation in humans. *J Appl Physiol* 1994; 77: 2804-2811.

Snyder PJ, Novelly RA, Harris LJ. Mixed speech dominance in the Intracarotid Sodium Amytal Procedure: validity and criteria issues. *J Clin Exp Neuropsychol* 1990; 12: 629-643.

Springer JA, Binder JR, Hammeke TA, Swanson SJ, Frost JA, Bellgowan PS, Brewer CC, Perry HM, Morris GL, Mueller WM. Language dominance in neurologically normal and epilepsy subjects: a functional MRI study. *Brain* 1999; 122: 2033-2046.

Stroobant N, Vingerhoets G. Transcranial Doppler ultrasonography monitoring of cerebral hemodynamics during performance of cognitive tasks: a review. *Neuropsychol Rev* 2000; 10: 213-231.

Szabo CA, Wyllie E. Intracarotid amobarbital testing for language and memory dominance in children. *Epilepsy Res* 1993; 15: 239-246.

Szaflarski JP, Binder JR, Possing ET, McKiernan KA, Ward BD, Hammeke TA. Language lateralization in left-handed and ambidextrous people: fMRI data. *Neurology* 2002; 59: 238-244.

van der Zwan A, Hillen B. Review of the variability of the territories of the major cerebral arteries. *Stroke* 1991; 22: 1078-1084.

Vargha-Khadem F, Watters GV, O'Gorman AM. Development of speech and language following bilateral frontal lesions. *Brain Lang* 1985; 25: 167-183.

Vingerhoets G, Stroobant N. Between-task habituation in functional transcranial Doppler ultrasonography. *Neuroreport* 1999; 10: 3185-3189.

Vingerhoets G, Stroobant N. Reliability and validity of day-to-day blood flow velocity reactivity in a single subject: an fTCD study. *Ultrasound Med Biol* 2002; 28: 197-202.

Vollmer-Haase J, Finke K, Hartje W, Bulla-Hellwig M. Hemispheric dominance in the processing of J.S. Bach fugues: a transcranial Doppler sonography (TCD) study with musicians. *Neuropsychologia* 1998; 36: 857-867.

Wada JA. Clinical experimental observations of carotid artery injections of sodium amytal. *Brain Cogn* 1997; 33: 11-13.

Wexler BE, Halwes T. Increasing the power of dichotic methods: the fused rhymed words test. *Neuropsychologia* 1983; 21: 59-66.

Woods BT. The restricted effects of right-hemisphere lesions after age one; Wechsler test data. *Neuropsychologia* 1980; 18: 65-70.

Woods RP, Dodrill CB, Ojemann GA. Brain injury, handedness, and speech lateralization in a series of amobarbital studies. *Ann Neurol* 1988; 23: 510-518.

Zatorre RJ. Perceptual asymmetry on the dichotic fused words test and cerebral speech lateralization determined by the carotid sodium amytal test. *Neuropsychologia* 1989; 27: 1207-1219.

8 Anhang

8.1 Verzeichnis der Abkürzungen

ACI	Arteria carotis interna
ACM	Arteria cerebri media
CBFV	Cerebral Blood Flow Velocity
EEG	Elektroenzephalogramm
EHI	Edinburgh Händigkeits-Inventar
fDWT	Fused Dichotic Words Test
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
fTCD	Funktionelle Transkranielle Dopplersonographie
HF	Hochfrequenzwelle
IAP	Intracarotid Amobarbital Procedure
ICEEG	Intracranial Elektroencephalogram
IQ	Intelligenzquotient
LEA	Left Ear Advantage
LI	Lateralitätsindex
MRT	Magnetresonanztomographie
PET	Positronenemissionstomographie
REA	Right Ear Advantage
SPECT	Single-Photon-Emissions-Computertomographie

8.2 Verzeichnis der Abbildungen

Abb. 1: Durchführung des Wortgenerierungsparadigmas bei kontinuierlicher Aufzeichnung der Dopplersignale beider Aa. cerebri mediae.....	21
Abb. 2: Schematische Darstellung des Versuchsablaufs des experimentellen Paradigmas „Bildbeschreibung“	28
Abb. 3: Bildbeispiel aus „Wo der Weihnachtsmann wohnt“ von M. Kunnas, Oetinger Verlag, Hamburg, 1982	29
Abb. 4: Schematische Darstellung des Versuchsablaufs des Kontrollparadigmas „Wortgenerierung“	30
Abb. 5: Beispiel eines typischen Verlaufes der Blutflüsse während des Wortgenerierungsparadigmas gemittelt aus 20 Durchgängen	34
Abb. 6: Beispiel eines typischen Verlaufes der Blutflüsse während des Bildbeschreibungparadigmas gemittelt aus 20 Durchgängen	35
Abb. 7: Verteilung der Hemisphärendominanz in der Gruppe „Jugendliche“ in den Paradigmen „Wortgenerierung“ und „Bildbeschreibung“	38
Abb. 8: Korrelationen der Lateralitätsindizes beider Paradigmen in der Gruppe „Jugendliche“	41
Abb. 9: Verteilung der Hemisphärendominanz in der Gruppe „Kinder“ im Paradigma „Bildbeschreibung“	42
Abb. 10: Häufigkeiten der Lateralisierungstypen bei den verschiedenen Paradigmen und Versuchsgruppen	45
Abb. 11: Verteilung der LI des Paradigmas Wortgenerierung in der Gruppe „Jugendliche“	46
Abb. 12: Verteilung der LI beim Paradigma Bildbeschreibung in beiden Gruppen	46
Abb. 13: Darstellung der Mediane der LI, der 25 Quartile, sowie der 75 Quartile.....	47

Abb. 14: Maximale Lateralisierung in der Aktivierungsphase
des Bildbeschreibungsparadigmas (in Prozent)
gegenüber der Ruhephase 51

Abb. 15: Maximale Lateralisierung in der Aktivierungsphase
des Wortgenerierungsparadigmas (in Prozent)
gegenüber der Ruhephase 52

8.3 Verzeichnis der Tabellen

Tab. 1: Versuchsplan 25

Tab. 2: Lateralitätsindex der Gruppe „Jugendliche“ 40

Tab. 3: Lateralitätsindex der Gruppe „Kinder“ 44

Tab. 4: Korrelationen zwischen LI, Alter und EHI 47

Tab. 5: Vergleich der Messwerte im Paradigma Bildbeschreibung 48

Tab. 6: Lateralisierung bei visueller Auswertung der Kurven,
Gruppe „Jugendliche“ 49

Tab. 7: Lateralisierung bei visueller Auswertung der Kurven,
Gruppe „Kinder“ 49

8.4 Lebenslauf

- **Persönliche Daten**

Vor- und Zuname: Nicola Aline Möller
Geburtsdatum: 20.12.1979
Geburtsort: Frankenberg/Eder

- **Schule**

August 1986 - Juni 1999: Grundschule in Baunatal und Wiesbaden und Gymnasium in Wiesbaden, Abschluss: Abitur

- **Studium und Beruf**

Oktober 1999: Aufnahme des Humanmedizin-Studiums an der Philipps-Universität Marburg

September 2004: zweites Staatsexamen

April 2005 – April 2006: Praktisches Jahr am Klinikum der Philipps-Universität Marburg
Wahlfach: Dermatologie

Mai 2006: drittes Staatsexamen

Juli 2006: Approbation als Ärztin

Seit Januar 2007: Assistenzärztin, Dermatologie
SLK-Kliniken Heilbronn

- **Sonstige Tätigkeiten**

Februar 1996 – Oktober 1999: Aushilfe in einer Allgemeinarztpraxis, Wiesbaden

November 2004 - April 2005: Reise durch Australien und Neuseeland

8.5 Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer waren die Damen und Herren

Arnold, Aumüller, Bach, Barth, Bartsch, Basler, Baum, Becker, Benes, Bertalanffy, Bien, Brück, Christiansen, Daut, Efe, Eilers, Engelhardt-Cabillic, Feuser, Freyschmidt-Paul, Garrel v., Geks, Gemsa, Gerdes, Geus, Görg, Gotthardt, Gotzen, Grimm, Griss, Gudermann, Hamer, Happle, Hellinger, Hellwig, Hemmeter, Hertl, Hesse, Hörsch, Hörster, Hofbauer, Hofmann, Jungclas, Kalder, Kann, Kern, Klaus, Klenk, Klose, Köhler, König, Köster, Koolman, Kowalski, Krause, Kretschmer, Krieg, Kroh, Kroll, Kuhlmann, Lang, Langer, Lemke, Leonhardt, Lippert, Löffler, Lohoff, Maier, Maisch, Mann, Martin, Mattejat, Meinhardt, Mennel, Moll, Moosdorf, Mueller, Mutters, Neubauer, Neumüller, Nies, Oertel, Petermann, Pfeiffer, Rager, Remschmidt, Renz, Richter, Röhm, Röhrenbeck, Rosenow, Rothmund, Schäfer, Schmidt, Schnabel, Schneyer, Schueffel, Schultz, Seitz, Sommer, Stehl, Steininger, Stief, Stiletto, Suske, Vogelmeier, Vohland, Voigt, Wagner, Waldegger, Weihe, Werner, Westermann, Wulf, Zielke

8.6 Danksagung

Herrn Prof. Dr. Hajo Hamer möchte ich für die Vergabe dieses interessanten Themas und seine schnellen Hilfestellungen bei Organisationsproblemen danken. Er stand mir als Doktorvater nach seiner Habilitation jederzeit als Ansprechpartner beratend zur Seite und hatte, neben der fundierten Einführung ins wissenschaftliche Arbeiten, viele wertvolle Anreize und Anregungen für mich.

Bei Anja Haag bedanke ich mich für die intensive Einarbeitung in Theorie und praktische Durchführung von fTCD, sowie für die ausführliche Einführung in die statistische Methodik, und die Beratungen und Hilfestellungen während des Schreibens.

Besonderer Dank gebührt allen an dieser Studie teilnehmenden Kindern und Jugendlichen, die die Durchführung dieser Arbeit überhaupt ermöglicht haben, sowie allen Eltern und Familienmitgliedern, die ihre freie Zeit für Fahrdienste geopfert haben.

Der Förderverein Neurologie für Forschung, Ausbildung und Therapie gemn. e.V. unterstützte die Studie finanziell, so dass Fahrtkosten erstattet werden konnten.

Dank auch an das gesamte Team der EEG-Abteilung für die problemlose Koordination der Raum- und Gerätenutzung.

Ich danke Martin Pfütze für die vielen wertvollen Anregungen und Diskussionen zum Thema und zur Gestaltung. Für die Motivation und Unterstützung während der Arbeit danke ich Dorothee Karhoff und Martin Pfütze.

Besonders danken möchte ich schließlich meinen Eltern, die diese Arbeit herausragend unterstützt und ermöglicht haben.

8.7 Publikationen

Im Zusammenhang mit der vorliegenden Arbeit sind folgende Veröffentlichungen entstanden, bzw. geplant:

Originalartikel:

N. Möller, Haag A, Knake S, Rosenow R, Hamer HM. Language lateralization in illiterate children identified with an fTCD speech task. *NeuroImage* (in Vorbereitung)

Abstract:

N. Möller, Haag A, Knake S, Rosenow R, Hamer HM. Bestimmung der Sprachdominanz mittels funktioneller transkranieller Doppler-Sonographie bei Kindern mit einem buchstabenfreien Bildbeschreibungsparadigma. *Klinische Neurophysiologie* 2006; 37:70.

Poster:

Kongress der Deutschen Gesellschaft für Klinische Neurophysiologie, Bad Nauheim, 2006.