

Aus dem Med. Zentrum für Nervenheilkunde

Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. Krieg

Klinik für Neurologie

Direktor: Prof. Dr. Oertel

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg
in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH,
Standort Marburg

**Sprachzentrumsverschiebung bei Patienten mit
Temporallappenepilepsie links**



Inaugural-Dissertation zur
Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
dem Fachbereich der Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

Christine Julia Dittmer
aus Hamburg

Marburg, 2008

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am:
13.03.2008

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan: Prof. Dr. M. Rothmund

Referent: Prof. Dr. F. Rosenow

1. Korreferent: Prof. Dr. R. Berger

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung:	1
1.1	Lokalisation von Sprache	1
1.1.1	Methoden zur Bestimmung der Sprachlateralisierung	1
1.1.2	Parameter, die einen Einfluss auf die Sprachlateralisierung haben	2
1.2	Plastizität des Gehirns	2
1.2.1	Modulation und Reorganisation	3
1.2.2	Pathophysiologische Grundlagen der läsionsinduzierten Plastizität	4
1.3	Zielsetzung der Arbeit	5
2	Material und Methoden	7
2.1	Probanden mit TLE links	7
2.1.1	Einschlusskriterien	7
2.1.2	Ausschlusskriterien	8
2.2	Edinburgh Händigkeit-Inventar (EHI)	8
2.3	Versuchsaufbau fTCD	9
2.3.1	Zeitlicher Ablauf	10
2.3.2	Risiken und mögliche Komplikationen	11
2.4	Gemessene Parameter	11
2.5	Datenverarbeitung	12
2.6	Auswertung und Statistik	13
3	Ergebnisse	14
3.1	Lateralitätsindices bei Probanden mit TLE	14
3.2	Vergleichende Statistik	17
3.2.1	Signifikanztest	18
4	Diskussion	20
4.1	Normale Lateralisation des Sprachzentrums	20
4.1.1	Entwicklung der hemisphärischen Spezialisierung	21
4.2	Atypische Lateralisation des Sprachzentrums bei Temporallappenepilepsie	22
4.3	Klinische Bedeutung der Methoden zur Bestimmung der Sprachlateralisation	24
4.3.1	Nichtinvasive Methoden	24
4.3.2	Invasive Methoden	25
4.3.3	Stärken und Schwächen der Methoden	26
5	Zusammenfassung	28
6	Literaturverzeichnis	29
7	Anhang	33

1 Einleitung:

1.1 Lokalisation von Sprache

Zum Verständnis höherer kognitiver Funktionen ist die Erforschung der funktionellen Asymmetrie der Hemisphären von großer Relevanz. Besonders im Hinblick auf kortikale Läsionen sind diese Unterschiede von Bedeutung – zu einer sprachlichen Beeinträchtigung kommt es in der Regel bei Patienten mit einer linkshemisphärischen Schädigung, wohingegen Personen mit einer rechtshemisphärischen Läsion meist Störungen der Aufmerksamkeit und Orientierungsfähigkeit zeigen.

Klinisch ist die Bestimmung der Lage des Sprachzentrums besonders bei solchen Epilepsiepatienten von größter Bedeutung, die chirurgisch therapiert werden müssen (Adcock et al., 2003). Liegt der Fokus der Erkrankung in unmittelbarer Nähe des Sprachzentrums, so kann es durch einen chirurgischen Eingriff zu einer erheblichen Funktionsstörung der Sprache kommen.

1.1.1 Methoden zur Bestimmung der Sprachlateralisierung

Zur Bestimmung der Sprachlateralisierung galt lange Zeit der Wada-Test als Goldstandard. Aufgrund der Invasivität und des beinhalteten Risikos des Tests kann diese Methode ausschließlich bei erkrankten Menschen angewandt werden. Um die Ergebnisse für gesunde Menschen zu verifizieren wurden neuere, weniger invasive Methoden für weiterführende Studien genutzt. An erster Stelle sind hier die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) (Adcock et al., 2003; Benson et al., 1999) sowie die funktionelle transkranielle Dopplersonographie (Knecht et al., 1998) zu nennen. Als weitere Methoden zur Bestimmung der Lage des Sprachzentrums sind die PET und die SPECT (Single-Photon-Emission-Computed-Tomography) zu nennen (Borbely et al., 2003). Diese Methode basiert wie die fTCD und die fMRT auf der Steigerung des cerebralen Blutflusses, arbeitet allerdings mit radioaktiven Markern welche intravenös appliziert werden und deren radioaktiver Emission.

1.1.2 Parameter, die einen Einfluss auf die Sprachlateralisierung haben

Faktoren, die eine typische (linkshemisphärische) oder atypische (rechts- oder bihemisphärische) Sprachlokalisation beeinflussen, haben in den Neurowissenschaften eine große Bedeutung erlangt, da sie auf der einen Seite zu einem besseren Verständnis der kognitiven Funktionen führen, sowie auf der anderen Seite neurochirurgische und neurorehabilitative Aspekte beinhalten (Janszky et al., 2003).

Bei Epilepsiepatienten ist eine atypische Sprachlokalisation weitaus häufiger festzustellen als in einem gesunden Kollektiv. In einer fMRT-Studie mit 100 nicht erkrankten Probanden und 50 an Epilepsie erkrankten Probanden zeigten die nicht erkrankten Probanden nur um 6% eine atypische Sprachdominanz, während die erkrankten Probanden um 22% eine atypische Sprachlokalisation zeigten (Springer et al., 1999). Patienten mit fokalen Epilepsien zeigen gehäuft morphologischen Abnormalitäten die in der frühen Kindheit erworben wurden - zu einem Zeitpunkt an dem die neuronale Plastizität eine Reorganisation der Sprachfunktion erlaubt. Bei Vorschulkindern kann eine linkshemisphärische Verletzung mit einer Reorganisation der Sprache auf der rechten Hemisphäre einhergehen (Rasmussen und Milner, 1977; Springer et al., 1999; Knecht, 2004). Die endgültige Lateralisierung des Sprachzentrums beginnt nach dem fünften Lebensjahr (Kimura 1967), eine kontralaterale Reorganisation erfolgt ab diesem Zeitpunkt weit weniger häufig (Springer et al., 1999). Morphologische Besonderheiten können auch wenn sie beispielsweise fern des Sprachzentrums liegen durch neuronale Reorganisation mit der normalen neuronalen Organisation kollidieren (Staudt et al., 2001).

1.2 Plastizität des Gehirns

Das Gehirn des Menschen als übergeordnetes Steuer- und Regulationsorgan dient unter anderem der Organisation und Kontrolle interner Prozesse, wie zum Beispiel der Organfunktionen, sowie externer Prozesse mit interaktivem

Charakter. Aktion, Reaktion und Kommunikation mit seiner Umwelt als externe Prozesse mit interaktivem Charakter stellen das menschliche Gehirn vor bestimmte Anforderungen. Diese äußerst komplexen Anforderungen an das Zentralnervensystem des Menschen in der Interaktion mit seiner Umwelt beinhalten die zielgesteuerte Verschaltung von Sensorik, kognitiven Leistungen und Motorik. Da diese Einzelleistungen im Bereich des Zentralnervensystems an unterschiedliche neuroanatomische Strukturen gebunden sind, ist eine strukturelle neuroanatomische Zuordnung unabdingbare Voraussetzung für eine Koordination von Sensorik, kognitiven Leistungen und Motorik. Aus dieser anatomischen Verschaltung unterschiedlich spezialisierter Hirnstrukturen ergibt sich die Möglichkeit, über die Untersuchung peripherer Leistungen Rückschlüsse auf die interne anatomische neuronale Verschaltung des Gehirns zu ziehen (Knecht et al., 1997).

1.2.1 Modulation und Reorganisation

Die neuronale Verschaltung des Gehirns unterliegt jedoch nur bedingt einer festen anatomischen Uniformität. Das Zentralnervensystem besitzt die Fähigkeit sich im Rahmen der Entwicklung, Reifung sowie der Regeneration nach Alteration oder Verletzung auf externe Einflüsse hin anatomisch in seiner neuronalen Vernetzung hin zu modifizieren (Knecht et al., 1999; Hernandez Muela et al., 2004). In den letzten 10 Jahren wurde sowohl in Experimenten an Affen als auch beim Menschen gezeigt, dass das motorische System im adulten Gehirn zu Modulationen in der neuronalen Vernetzung imstande ist. Diese Fähigkeit zur Modulation, bzw. nach Verletzungen zur kortikalen Reorganisation, sensomotorische Verarbeitungsprozesse zu ändern und sich neuen Bedingungen anzupassen wird als Plastizität des Gehirns bezeichnet. Dies bedeutet eine Veränderung in der Struktur, Form oder Lage einer Kortexregion, die einer bestimmten sensorischen oder motorischen Funktion zugeordnet ist.

Es existieren verschiedene, einander z.T. überlappende plastizitäts-induzierende Faktoren. Im Bereich der Motorik ist dies besonders gut untersucht. In Studien wurde gezeigt, dass die gebrauchtsabhängige Plastizität eine wesentliche Rolle spielt: der Mehrgebrauch einer Extremität oder bestimmter Muskelgruppen führt zu einer Vergrößerung der Repräsentation im Kortex und ist in der Regel auch mit einer Funktionsverbesserung assoziiert; der verminderte Gebrauch führt zu einer Involution der Repräsentation im Gehirn (Nelles et al., 2001; Mano et al., 2003).

Eine weitere Form ist die läsions-induzierte Plastizität, welche nach einer Amputation z.B. einer Gliedmaße zu einer Vergrößerung der kortikalen Repräsentation von Muskeln führt, die sich proximal der Amputation befinden (Demeurisse 2000; Condes-Lara et al., 2000).

1.2.2 pathophysiologische Grundlagen der läsionsinduzierten Plastizität

Die unmittelbar durch neuronale Zellschädigung oder -untergang hervorgerufene Plastizität beruht auf vielfältigen Faktoren wie z.B. Dendritenwachstum, Stärkung schon bestehender synaptischer Verbindungen, Auslösung von Long-Term Potenzierungs-Vorgängen und axonale Aussprossungen (Carmichael ST 2003; Murakami et al., 1992). Es kommt zu einer Veränderung in der Gewichtung weit verzweigter neuronaler Verbindungen, welche zu kortikaler Reorganisation, d.h. einer besseren Nutzung intakt gebliebener Strukturen führen.

Neben diesen direkt zielgerichteten Kompensationsmechanismen gibt es auch allgemeine plastizitätsvermittelnde und trainingsinduzierte Kompensationsmechanismen.

Positronenemissionstomographische (PET) Studien bei gut remittierten Schlaganfallpatienten zeigten, dass vermehrte Aktivierungen in der ipsilateralen (nicht läsionierten) Hemisphäre und eine Vergrößerung des Handareals in der betroffenen Hemisphäre als Kompensationsmechanismen auftraten (Weiller et

al., 1992; Carmichael ST 2003). Ähnliche Befunde wurden später auch mittels funktioneller Kernspintomographie (fMRT) erhoben (Cramer et al., 1997).

Durch PET- und fMRT-Untersuchungen wurde gezeigt, dass der prämotorische Kortex eine wichtige Rolle für die motorische Funktionsrestitution spielt. Studien mit transkranieller Magnetstimulation ergaben, dass die kortikale Repräsentation der paretischen Hand kurz nach dem Ereignis verkleinert ist und im Laufe der folgenden Monate wieder expandiert. Bei Patienten im chronischen Stadium der Erkrankung wurde nachgewiesen, dass es eine physiotherapie-induzierte Trainingsplastizität gibt, die eine Vergrößerung der kortikalen Repräsentationsareale und eine Verschiebung des Arealschwerpunktes beinhaltet (Liepert et al., 2000). Auch PET-Untersuchungen zur trainingsinduzierten Plastizität ergaben Aktivierungen im sensomotorischen Kortex der betroffenen Hemisphäre, darüber hinaus auch Aktivierungen im inferioren parietalen Kortex und prämotorischen Arealen beidseits (Nelles et al., 2001). Plastische Modulationen können auf allen Ebenen (Rückenmark, Hirnstamm, Thalamus, Kortex) auftreten.

Im Rahmen lokalisierter epilepsiebedingter Alterationen ist die plastische Modulation nur punktuell untersucht. Studien beziehen sich neben posttraumatisch bedingten lokalisierten Epilepsien (Golarai et al., 2001) auch auf fokale Epilepsien (Morimoto, 2004).

1.3 Zielsetzung der Arbeit

In dieser Arbeit soll beantwortet werden, ob es signifikante Unterschiede in der Sprachdominanz bei Patienten mit linkshemisphärischer Epilepsie im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen gibt. Hierfür wird untersucht, ob das Vorhandensein einer langjährigen, früh erworbenen TLE links Einfluss auf die Sprachlokalisierung (Shift der Sprachfunktion) hat und ob die Lokalisation der Epilepsie ausschlaggebend für den Sprachshift ist.

Bisher gibt es keine Untersuchung, die die funktionelle transkranielle Dopplersonographie als nicht-invasive Methode zur Sprachlateralisierung bei

Patienten mit temporal-fokalen Epilepsien sowie bei einem gesunden Kontrollkollektiv einsetzt, um zu untersuchen, ob das Vorliegen einer Temporallappenepilepsie einen Sprachshift im Sinne einer läsionsinduzierten Plastizität begünstigt.

Es ist nach der Literatur nicht gesichert, ob und in welchem Ausmaß eine langjährige, chronische Epilepsie eine Umorganisation von Hirnfunktionen begünstigt. Kenntnisse hierüber wären von hoher klinischer Relevanz und ermöglichen, insbesondere vor neurochirurgischen Eingriffen, eine bessere prognostische Einschätzung.

Folgende Hypothesen sollen im Rahmen dieser Studie untersucht werden:

1. Rechtshändige Patienten mit früherworbener Temporallappenepilepsie links weisen als Ausdruck einer läsionsinduzierten Plastizität häufiger eine atypische Sprachlateralität auf als gesunde Kontrollpersonen.
2. Diese Unterschiede sind mit der funktionellen transkraniellen Dopplersonographie fassbar.

2 Material und Methoden

2.1 Probanden mit TLE links

Es wurden 15 Probanden (7 Frauen, 8 Männer) mit einer früh erworbenen Temporallappenepilepsie links mit einem gesunden Kontrollkollektiv von 39 Personen verglichen. Die Patienten waren unterschiedlichen Alters und Geschlechts und wurden aus dem Patientenpool des Interdisziplinären Epilepsiezentrums Marburg rekrutiert. Das Kontrollkollektiv setzte sich aus Mitarbeitern des Fachbereichs sowie Studenten der Humanmedizin zusammen. Patienten mit früh aufgetretenen temporalen linkshemisphärischen Epilepsien wurden unter Einsatz sprachrelevanter Paradigmen mittels funktioneller transkranieller Dopplersonographie (fTCD) untersucht, um diese Ergebnisse mit denen eines gesunden Kontrollkollektivs zu vergleichen. Mögliche Einflussgrößen wie Geschlecht und Händigkeit werden vorher definiert und bei der Auswertung berücksichtigt.

Bei den zu untersuchenden Epilepsiepatienten handelt es sich ausschließlich um chronisch erkrankte Patienten, die seit der Kindheit/Jugend an Temporallappenepilepsie leiden.

2.1.1 Einschlusskriterien

1. Patienten mit einer Temporallappenepilepsie links.
2. Fähigkeit, sich mit fTCD untersuchen zu lassen.
3. Ungestörte Sprachproduktion
4. strenge Rechtshändigkeit, getestet mit dem Edinburgh Händigkeit – Inventar (>80%) (Oldfield 1971).

2.1.2 Ausschlusskriterien

1. Fortgeschrittene Demenz
2. Nicht vorhandenes temporales Schallfenster
3. Andere hirnorganische Erkrankung außer Epilepsie, z.B. Schlaganfall
4. andere klinisch signifikante Auffälligkeiten, belegt durch Laborwerte, medizinische Anamnese oder körperliche Untersuchung (z.B. Sprachstörungen), die sich nach Ansicht des Untersuchers nachteilig auf die Studie auswirken zu können.
5. Vorhandensein einer hämodynamisch wirksamen Carotisstenose
6. Vorhandensein eines intracerebralen Cavernom / Angioms
7. Eine generalisierte Epilepsie, extratemporale sowie rechtstemporale Epilepsie

2.2 Edinburgh Händigkeit-Inventar (EHI)

In einem ruhigen Raum wurde den Patienten das Testblatt überreicht und erklärt. Die Patienten hatten einige Minuten Zeit das Formular auszufüllen.

Der Test besteht aus 10 verschiedenen Fragen zur Händigkeit:

Welche Hand nehmen Sie....

- zum Schreiben?
- zum Malen?
- zum Werfen?
- zum Schneiden mit der Schere?
- zum Zähneputzen?
- zum Messer halten (ohne Gabel)?
- wenn Sie einen Löffel halten?
- nach oben, wenn Sie einen Besen halten?
- um das Streichholz zu halten, wenn Sie es anzünden?
- um den Deckel von einer Schachtel zu nehmen?

In der Auswertung dieses Tests wurde für jede Frage ein Wert ermittelt, welcher addiert zu den anderen Werten einen Prozentsatz ergab. Anhand dieses Prozentsatzes wird die Händigkeit des Probanden ermittelt.

2.3 Versuchsaufbau fTCD

Im Rahmen der fTCD Untersuchung wurden die Patienten in einem abgedunkelten Raum vor einem Computerbildschirm positioniert. Bitemporal wurden je eine 2-MHz-Ultraschallsonde an einem dem Patienten aufgesetzten Haltering über dem temporalen Knochenfenster angebracht. Über ein Dopplergerät wurden die beiden Blutflusskurven der Arteriae cerebri media in etwa 50mm (Range 35mm-63mm) Tiefe dargestellt.

Buchstaben und Warnton wurden mittels eines eigens hierfür entwickelten Programms erzeugt, das auf einem Laptop unter dem Betriebssystem Windows ausgeführt wurde. Entsprechend der Stimulationseignisse wurden von dem Programm an der Druckerschnittstelle elektronische Signale generiert, die über Koaxialkabelverbindungen an das Ultraschallgerät weitergeleitet wurden. Die Blutflussmarker wurden simultan vom TCD-Gerät mit einer Abtastrate von 28,7 Hz gespeichert.

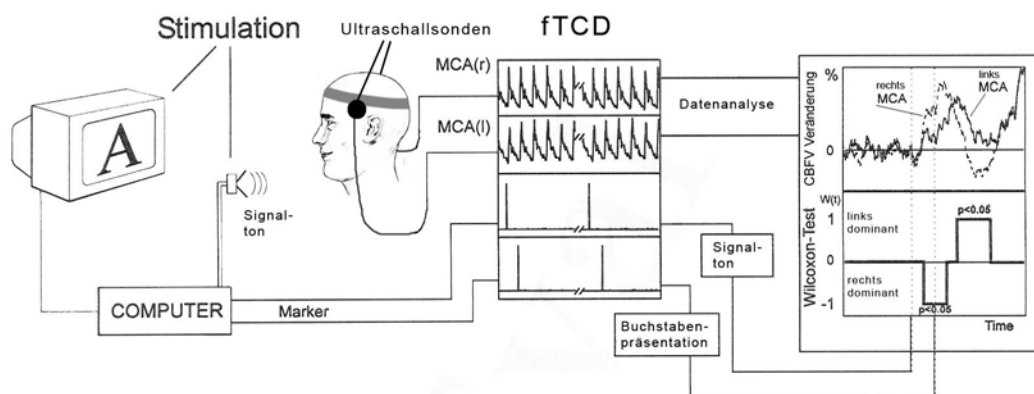


Abbildung 1: Versuchsaufbau fTCD, modifiziert nach Deppe, Journal of Neuroscience Methods, 1997

2.3.1 Zeitlicher Ablauf

Die Durchführung des Versuches war zeitlich standardisiert. Nach dem Start des Programms erfolgte nach 5s ein erster Signalton, dem ein Buchstabe des Alphabets folgte, welcher für 2,5s auf dem Bildschirm zu sehen war. Verwendet wurden außer X, Y und Z alle Buchstaben des deutschen Alphabets. Gefordert wurde nun von den Probanden sich in einem Zeitraum von 15 Sekunden möglichst zahlreiche Wörter mit diesem Anfangsbuchstaben auszudenken. Beispielsweise erschien der Buchstabe B, und der Proband generierte „Baum, Blase, Ballon, Busfahrer“ etc. Die Wortfindungsaufgabe wurde vom Probanden still ausgeführt um mögliche Artefakte zu vermeiden. Nach einem weiteren Signalton wurde der Proband aufgefordert die generierten Begriffe laut zu äußern, dies diente hauptsächlich der Überprüfung der Compliance des Patienten. Die Buchstaben wurden in zufälliger Reihenfolge mit einem Interstimulusintervall von 60s einmalig präsentiert.

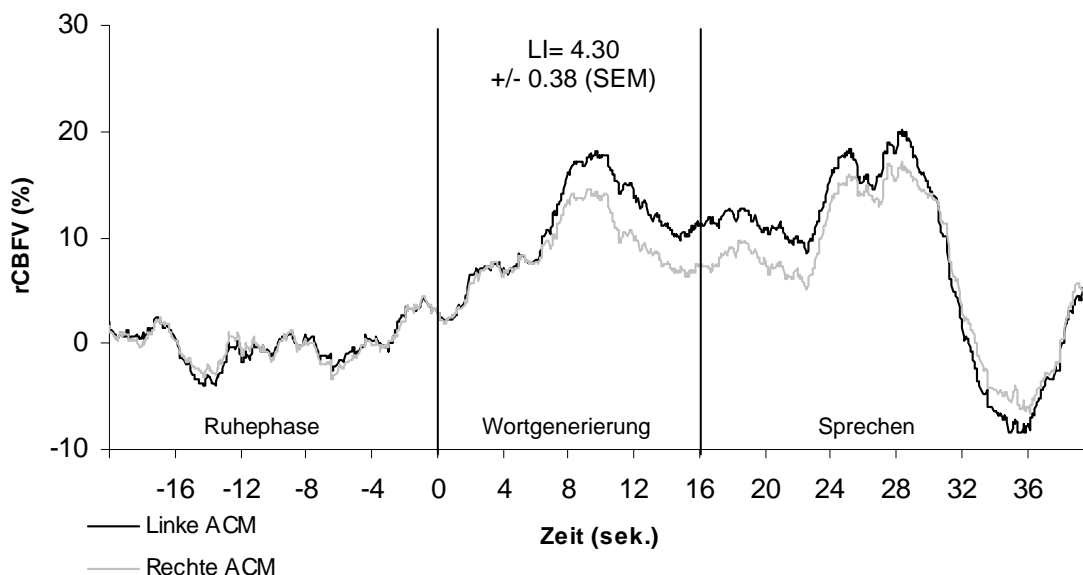


Abb. 2: durchschnittliche gemittelte Flussgeschwindigkeit in beiden Aa. Cerebri media (ACM links und ACM rechts) eines Probanden während des Versuchs

2.3.2 Risiken und mögliche Komplikationen

Bei der funktionellen, transkraniellen Dopplersonographie (fTCD) handelt es sich um ein risikoloses diagnostisches Verfahren, das im klinischen Alltag zur Detektion intrakranieller Stenosen genutzt wird. Es gibt bisher keine Berichte über wesentliche aufgetretene Nebenwirkungen oder Komplikationen. Die auf den Kopf gesetzte Halterung für die Stiftsonden kann zum Zeitpunkt der Untersuchung als störend empfunden werden oder auch Kopfschmerzen verursachen.

2.4 Gemessene Parameter

Gemessen wurden an den spektralen Hüllkurven des Dopplersignals (zeitliche Auflösung 28/sec), welche für die Off-line-Analyse mittels der AVERAGE-Software (Deppe et al., 1997) gespeichert wurden. Artefakte wurden durch den Vergleich der Pulsfrequenz während der Gesamtaufnahme mit derjenigen während des gerade gemessenen Zeitsegments automatisch detektiert. Segmente (frames) wurden verworfen, wenn die Differenz mehr als 30% betrug. Zusätzlich wurden Segmente von der Analyse ausgeschlossen, die cerebrale Blutflussgeschwindigkeiten (CBFV) von <30% oder > 200% der durchschnittlichen Flussgeschwindigkeit enthielten. Die verbleibenden Daten wurden entsprechen der kardialen Zyklen integriert. Die zeitlichen Segmente (Wortgenerierung) wurden durch die beiden Signaltöne markiert und danach gemittelt. Die 5 Sekunden vor dem ersten Signalton (Beginn der Wortgenerierung) wurden als Basisflussgeschwindigkeitswert ($V_{\text{vor.sig}}$) gesetzt. Die relativen Veränderungen während der Aktivierung wurden wie folgt berechnet:

$$DV=(V(t) - V_{\text{vor.sig}}) \times 100 / V_{\text{vor.sig}}$$

Wobei $V(t)$ der zerebralen Blutflussgeschwindigkeit (CBFV) über die Zeit der Wortfindung war. Die relativen CBFV-Änderungen aus diesem Zeitabschnitt wurden nach 20 Mal wiederholter Präsentation von Buchstaben gemittelt.

Unterschiede zwischen den beiden Seiten wurden für jeden Zeitpunkt (28Hz) mit dem Wilcoxon-Test statistisch verglichen. Dieser nichtparametrische Test ist weniger sensitiv gegenüber Ausreißern, wenn nur eine limitierte Anzahl von Epochen gemittelt werden konnte (hier 20). Es wurde dann ein fTCD-Lateralitätsindex (fTCD-LI) errechnet.

Die Retest-Reliabilität dieser Methode für die Bestimmung der Sprachlateralität berechnet mit der Pearson Produkt Moment Korrelation beträgt $r=0,95$, $P<0,001$ (Knecht et al., 1998)

Die gesamte Untersuchung dauerte ca. 40 Minuten.

In die Untersuchung und statistische Auswertung gingen außerdem noch Alter, Geschlecht und Händigkeit der Patienten ein.

2.5 Datenverarbeitung

Für die quantitative Analyse der Dopplersignale der fTCD Datenanalyse wurde das Computerprogramm AVERAGE 1.80 (Deppe et al. 1997) benutzt. Das Programm ist fähig die Daten zu transformieren, die Pulsrate zu analysieren, Nebengeräusche zu filtern und zu reduzieren, Trigger-Signale zu setzen und Marker zu modifizieren sowie Artefakte zu identifizieren und zu reduzieren. Unterschiede im Blutfluss können parametrisch und nicht-parametrisch analysiert werden.

Zur funktionellen Analyse durch das Computerprogramm AVERAGE 1.80 wurden Datensätze verwendet, die aus zwei CBFV-Hüllkurven und zwei Stimulationsmarkern bestanden. Die Datensätze wurden nach Pseudonymisierung mittels Zipdatei-Diskette auf den Analysecomputer übertragen.

2.6 Auswertung und Statistik

Die gewonnenen Rohdaten wurden nach den verschiedenen Untersuchungsparametern in Tabellen zusammengestellt. Anschließend wurden Mittelwert, Standardabweichung und Standardfehler errechnet. Die weitere statistische Auswertung folgte den folgenden Vorgehensweisen. Nach Prüfung der Mittelwerte auf ihre Normalverteilung mittels des Tests nach David, Pearson und Stephens wurde mit Hilfe des F-Tests auf gleiche Varianzen hin untersucht. Lagen Normalverteilung und gleiche Varianz vor, so erfolgte die statistische Sicherung der Differenzen über den t-Test nach Student für gleiche Varianzen. Lagen Normalverteilung und ungleiche Varianzen vor, so wurde der t-Test für ungleiche Varianzen gewählt. Bei nicht normalverteilten Daten, die gleiche Varianzen aufwiesen, fand der U-Test nach Wilcoxon, Mann und Whitney Anwendung. Der Fall, dass Werte nicht normalverteilt waren und ungleiche Varianzen aufwiesen, trat nicht auf.

3 Ergebnisse

3.1 Lateralitätsindices bei Probanden mit TLE

Von den 15 Probanden mussten nach der Datenanalyse drei ausgeschlossen werden, da bei zwei Probanden Messartefakte zu einem nicht interpretierbaren Ergebnis führten, und bei einem Probanden aufgrund eines technischen Defekts keine analogen Marker aufgezeichnet werden konnten. Somit wurden 5 Frauen und 7 Männer in die Studie eingeschlossen. Das Durchschnittsalter betrug 36,5 Jahre.

In der Tabelle 1 sind die Lateralitätsindices der 12 Probanden mit TLE der Größe nach zusammengestellt. Sie reichten von -4,31 bis +9,72. Der Mittelwert betrug 3,3, die Standardabweichung 3,71.

Tabelle 1: Patientenkollektiv mit TLE EHI=Edinburgh Händigkeit Inventar

Pat.Nr.	Initialien	Lateralitätsindex	EHI	Alter
1	PI	-4,31	100	43
2	TN	-1,86	100	27
3	AU	1,77	100	35
4	BN	1,80	100	47
5	ML	3,37	100	32
6	MI	3,86	100	63
7	FM	3,87	100	37
8	ED	4,60	100	58
9	DG	5,16	100	34
10	SR	5,97	100	28
11	IK	6,14	100	9
12	PS	9,72	100	17

Negative Werte zeigen eine rechtshemisphärische Dominanz an. Als bihemisphärische Dominanz werden die Werte bezeichnet, deren Standardabweichung sich vom negativen bis in den positiven Bereich erstreckt. Auf eine linkshemisphärische Dominanz weisen positive Werte hin (Tabelle 1).

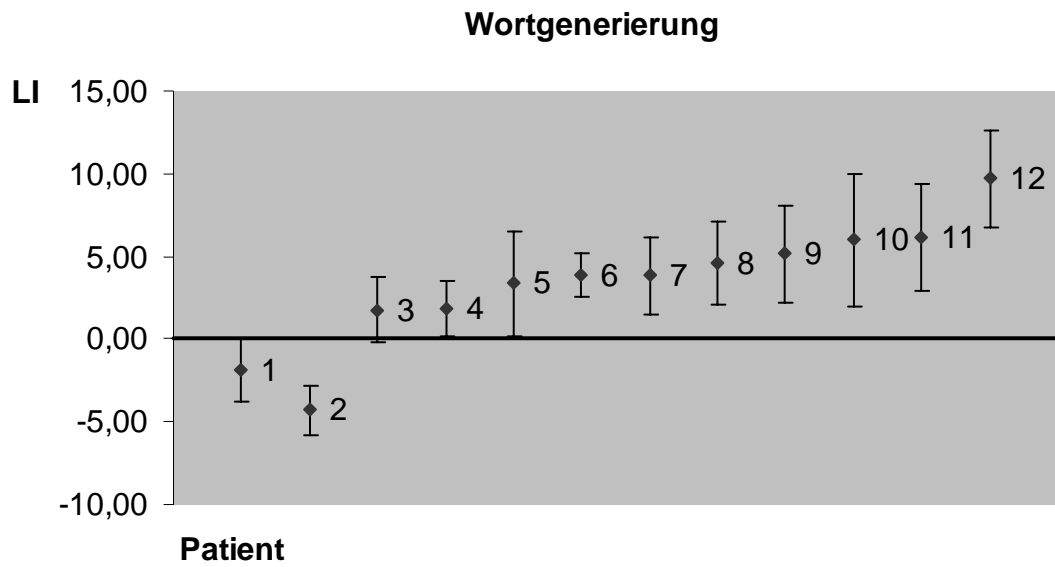


Abbildung 3: Lateralitätsindices der Versuchspersonen mit 95%-Konfidenzintervall

In Abbildung 3 werden die Lateralitätsindices mit ihrem 95% Konfidenzintervall dargestellt. Es findet sich im Fall 3 das Beispiel für eine bihemisphärische Dominanz.

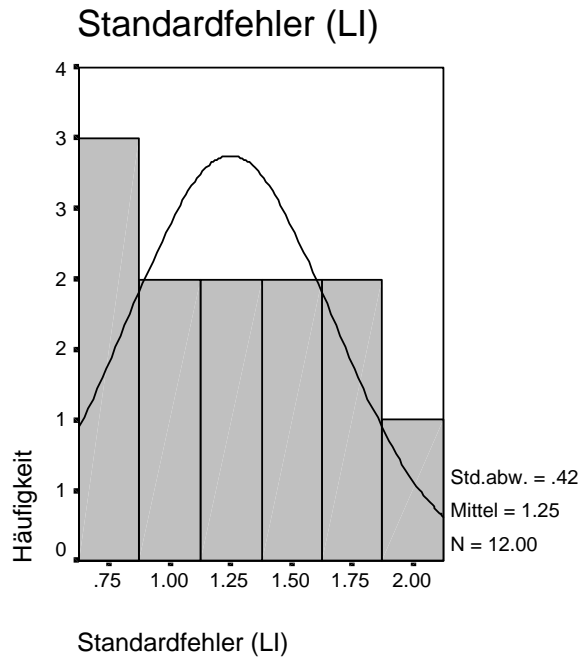


Abbildung 4: Standardfehler Patientenkollektiv

In Abbildung 4 wird die Häufigkeit der Standardfehler der Lateralitätsindices (LI), also die Streuung innerhalb des Kollektivs verglichen. Der Standardfehler betrug im Mittel 1.25 mit einer Standardabweichung von 0.42.

3.2 Vergleichende Statistik

In Tabelle 2 sind die an gesunden Probanden gewonnenen Ergebnisse denen gegenübergestellt, die bei Patienten mit TLE gewonnen wurden. Die deutlichere Lateralisierung in der Kontrollgruppe wird sichtbar und in Tabelle 3 erhärtet.

Tabelle 2: Vergleich der Lateralisierung TLE-Patienten vs. Kontrollgruppe

Versuchsgruppe vs. Kontrollgruppe				
Lateralisierung				Gesamt
	links	rechts	bds.	
Versuchsgruppe				
TLE links	9	2	1	12
Gesund	37		2	39
Gesamt	46	2	3	51

Von den 12 Patienten zeigten neun (75%) eine linkshemisphärische Dominanz, bei zwei Patienten (16.67%) konnte eine rechtshemisphärische Dominanz nachgewiesen werden und ein Patient (8,33%) zeigte eine bihemisphärische Dominanz.

In der Kontrollgruppe dagegen (39 Probanden) zeigte sich zu 95% eine linkshemisphärische Dominanz zu 5% eine bihemisphärische Dominanz aber keine rechtshemisphärische Dominanz.

Es konnte weder in der Versuchsgruppe noch in der Kontrollgruppe eine Korrelation zwischen Alter und Lateralitätsindex festgestellt werden. Keine der anderen überprüften Variablen, wie zum Beispiel Geschlecht sowie geschätzter Beginn der Erkrankungen, zeigten einen signifikanten Einfluss auf die Lateralitätsindices.

3.2.1 Signifikanztest

Tabelle 3: Chi-Quadrat-Test

Chi-Quadrat Test			
	Wert	Df	p-Wert
Chi-Quadrat nach Pearson	7.062	2	.029

Nach Berechnung des Chi-Quadrat-Tests zeigte sich bei den Ergebnissen ein signifikanter Gruppenunterschied mit einem P- Wert von 0.029 (Tab.3).

Die Signifikanz im Vergleich der Ergebnisse gesund versus erkrankte Probanden im Bezug auf die linkshemisphärische Dominanz zeigen Tabelle 4 und 5. Hier zeigte sich im Chi-Quadrat-Test eine Signifikanz mit einem P-Wert von 0.43.

Tabelle 4: Lateralisierung links vs. atypische Dominanz

Versuchsgruppe * Lateralisierung links vs. atypische Dominanz			
Versuchsgruppe	links	andere	
TLE links	9	3	
Gesund	37	2	

Tabelle 5: Chi-Quadrat-Test: Linksseitige Dominanz vs. Atypische Dominanz

Chi-Quadrat-Test			
	Wert	Df	p-Wert
Chi-Quadrat nach Pearson	4.098*	1	.043

4 Diskussion

Die Ergebnisse dieser Studie konnten die eingangs aufgestellten Hypothesen bestätigen: Abweichungen in der Lokalisation des Sprachzentrums bei linksseitiger läsionsinduzierte TLE gegenüber Normalpersonen sind mit der fTCD quantitativ fassbar.

Im Folgenden werden die Resultate mit der einschlägigen Referenzliteratur verglichen.

4.1 Normale Lateralisation des Sprachzentrums

In großen Studien wurde nachgewiesen, dass bei gesunden Rechtshändern das Sprachzentrum zu 96% auf der linken Seite liegt (Knecht et al., 2000; Khedr et al., 2002).

In dem Normalkollektiv der vorliegenden Studie kam eine bihemisphärische Sprachdominanz in 5,13% vor. Rechtshemisphärische Sprachdominanz konnte nicht nachgewiesen werden. Diese Ergebnisse stimmen unter anderem mit einer fMRT- Studie von Pujol et al. 1999 überein. Hier wurde bei gesunden Rechtshändern eine linkshemisphärische Sprachdominanz von 96% sowie eine bihemisphärische Dominanz von 4% festgestellt. Auch in der bereits erwähnten fMRT-Studie von Springer et al. 1999 wurde eine bihemisphärische Dominanz bei 6% des Kontrollkollektivs gefunden, und analog zu der vorliegenden Studie fand sich kein Proband mit einer rechtshemisphärischen Dominanz.

Dies bestätigt die Annahme, dass die Lage des Sprachzentrums und die Händigkeit in einem hohen Masse miteinander korrelieren. Um ein einheitliches Patienten- und Kontrollkollektiv zu schaffen, haben wir die Eigenschaft Händigkeit in unsere Ein- bzw. Ausschlusskriterien aufgenommen.

Wie schon in der Einleitung erwähnt existieren aufgrund der großen Invasivität des Wada-Tests keine Daten für ein gesundes Kollektiv. Dies gilt auch für die auf radioaktive Marker angewiesenen SPECT und PET.

4.1.1 Entwicklung der hemisphärischen Spezialisierung

Im dritten Trimenon der Schwangerschaft ist eine morphologische Asymmetrie der Hemisphären zu verzeichnen, welche sich auch in steigendem Alter nicht verändert. Ab der 29. Schwangerschaftswoche zeigt sich eine Größendifferenz zugunsten der linken Hemisphäre (Wada et al., 1975). Dies weist auf eine mögliche genetische Programmierung hin (Geschwind und Levitsky, 1968). Neuerdings stellte Dehaene-Lambertz et al., 2002 fest, dass die Regionen der späteren linkslateralen Sprachzentren bereits vor Beginn der Sprachproduktion in Säuglingen aktiv sind. In dieser Studie wurden drei Monate alte Säuglinge mittels fMRT während einer Periode der Sprachwahrnehmung untersucht.

Besonders bemerkenswert ist dass bis zum dritten Lebensjahr die rechte Hemisphäre als dominant angesehen wird, anschließend beginnt ein Shift der Sprachfunktion zur linken Hemisphäre. Auf Kimura et al., welche den dichotischen Hörtest 1967 zur Sprachlateralisierung durchgeführt haben, geht die Ansicht zurück, dass bis zum fünften Lebensjahr die Linkslateralisierung abgeschlossen ist.

An dieser Stelle sei eine umfangreiche Studie von Szaflarski et al. 2002 erwähnt, die 50 nicht-rechtshändige, gesunde Probanden mittels fMRT in Bezug auf die Sprachlateralisierung untersucht haben. Es zeigte sich hier eine ähnliche Verteilung der Sprachzentrumslokalisierung wie es jetzt von Patienten mit Temporallappenepilepsie bekannt ist. Bei 78% der Personen zeigte sich eine linkshemisphärische Dominanz, während bei den verbleibenden 22% eine atypische, d.h. bihemisphärische (14%) oder rechtshemisphärische (8%) Dominanz vorlag. Das könnte bei den Nicht-Rechtshändern darauf hindeuten dass der besprochene Shift zwischen dem 3. und 5. Lebensjahr von der rechten auf die linke Hemisphäre nicht stattgefunden hat, während man für die läSIONSbedingten Verlagerungen des Sprachzentrums bei Rechtshändern an einen Rückgriff auf frühere bereits bestehende Strukturen schließen könnte.

Für weitere Studien wäre es interessant herauszufinden ob es zu einem kompletten Shift der Sprachfunktion auf die linke Seite kommt, oder ob es parallel dazu zu einer Aktivierung der ehemaligen aktiven Areale in der rechten Hemisphäre kommt. Diese Studie würde allerdings einen direkten

interhemisphärischen Vergleich während eines Sprachaktivierungstests voraussetzen.

4.2 Atypische Lateralisation des Sprachzentrums bei Temporallappenepilepsie

Tab. 6: Vergleich der Referenzliteratur mit der vorliegenden Studie

Autor	links-dominant	rechts-dominant	beidseitig	atypisch	Epilepsie	Methode
Springer et al. 1999	78%	6%	16%	22%	Epilepsie	MRT
Brazdil et al., 2003	76,9%	19,2%	3,8%	23,1%	TLE	Wada-Test
Helmstädter et al., 1997	77%	7%	16%	23%		Wada-Test
Janzky et al., 2003	76%	Nicht evaluiert		24%	MTLE	Wada-Test
vorliegende Studie	75%	17%	8,33%	25%	LTLE	fTCD

Die vorliegende Studie hat ergeben, dass Probanden mit einer linksseitigen läsionsinduzierten Temporallappenepilepsie eine breitere Fächerung der Sprachzentrumslokalisierung im Vergleich zu einem gesunden Kontrollkollektiv aufweisen. 75% der Probanden zeigen eine linkshemisphärische, 16,67% eine rechtshemisphärische und 8,33% der Fälle eine bihemisphärische Dominanz. Diese Ergebnisse korrelieren mit den Resultaten der fMRT Studie von Springer et al. 1999 nur bezüglich des Gesamtanteils der atypischen Dominanz. Auch diese Autoren haben einen Vergleich der Sprachzentrumslokalisierung zwischen Patienten mit linksseitiger TLE und einem gesunden Kontrollkollektiv durchgeführt. Es zeigte sich bei 78% der Epilepsiepatienten eine linkshemisphärische Dominanz, bei 22% kam es zu einer atypischen Lateralisierung. Letztere teilten sich in 16% bihemisphärische und 6% rechtshemisphärische Dominanz. Diese Anteile unterscheiden sich von den Ergebnissen der vorliegenden Studie und zeigen einen größeren Anteil der bihemisphärischen Dominanz im Vergleich zu der Häufigkeit der rechtshemisphärischen Dominanz.

Die Patientenkollektive die in vorhergehenden Studien untersucht wurden litten unter verschiedenen fokalen Epilepsien mit unterschiedlicher Ätiologie. Die oben genannte Studie von Springer et al. 1999 beschränkt sich beispielsweise nicht auf eine bestimmte fokale Epilepsie sondern auf medikamentös nicht kontrollierbare, linkshemisphärische Epilepsien.

Brazdil et al. wählte in einer Studie 2003 ebenfalls die Temporallappenepilepsie als Einschlusskriterium. Sie verglichen in einer retrospektiven Analyse die Lokalisation des Sprachzentrums bei Patienten mit TLE links und TLE rechts im Wada-Test. Interessanterweise zeigte sich bei den Patienten mit einer TLE rechts kein einziger Fall einer atypischen Sprachlokalisierung, während bei linksseitiger TLE eine atypische Lokalisation des Sprachzentrums in 23,1% vorkam, welches unseren Ergebnissen entspricht.

Helmstädter et al. wählten für eine Studie bezüglich der Sprachzentrumslokalisierung die Unterteilung in rechtshemisphärische und linkshemisphärische Epilepsien (Helmstädter et al., 1997). Auch hier wurde bei TLE links eine atypische Lokalisation in 22,6% der Fälle dokumentiert. In dem Kollektiv mit einer TLE rechts dieser Studie wurde allerdings eine atypische Sprachlokalisierung von 31% nachgewiesen, was im Gegensatz zu der oben genannten Ergebnissen von Brazdil et al. (2003) steht. Bezüglich dieser Fragestellung wäre eine anschließende Studie mit einem homogenen Krankheitsbild zur Reevaluation wünschenswert.

Es gibt vielfältige Beweise, dass der Temporallappen eine wichtige Rolle in der Sprachfunktion spielt und die Sprachlateralisation durch Händigkeit und Lokalisation, Ausmaß und Alter bei Auftritt des Hirnschadens beeinflusst wird (Springer et al., 1999). Die Reorganisation von Sprachfunktion kommt bei Epilepsiepatienten häufig vor, da Epilepsie mit verschiedenen Graden von Hirndysfunktion und Gewebeschäden einhergeht.

Es erschien daher sinnvoll nur linksseitige TLE-Patienten, und von denen die Gruppe mit früh erworbener TLE hinsichtlich der Sprachzentrumslokalisierung zu untersuchen. Es war anzunehmen, dass die Reorganisation zum Zeitpunkt der Untersuchung abgeschlossen war. Allerdings setzte die strenge Auswahl von Patienten, die unseren Einschlusskriterien entsprachen, der zu Verfügung

stehenden Fallzahl Grenzen. Das hat die Ergebnisqualität im Vergleich zu dem Normalkollektiv und zu den Ergebnissen anderer Studien nicht erkennbar herabgesetzt.

Nun kommt es aber nicht bei allen rechtshändigen Patienten mit einer linkstemporalen Epilepsie zu einem Shift der Sprachfunktion, und die Art der Lateralisierung ist unterschiedlich (bihemisphärisch, rechtshemisphärisch). Dies könnte auf verschiedenen Faktoren beruhen, z.B. Alter bei Auftritt der Erkrankung, Dauer der Krampfaktivität, Stärke oder Frequenz der Krampfanfälle, Größe der Läsion, Lokalisation der Läsion sowie verschiedenen noch unbekanntem Faktoren. In folgenden Studien wäre eine nähere Evaluation dieser speziellen Faktoren interessant.

4.3 Klinische Bedeutung der Methoden zur Bestimmung der Sprachlateralisation

4.3.1 Nichtinvasive Methoden

Zur Bestimmung der Sprachlateralisation stehen die modernen, nicht-invasiven (fTCD, fMRT) den invasiven Methoden (Wada-Test, SPECT, PET) gegenüber. Der Grad ihrer Leistungsfähigkeit ergibt sich aus dem Vergleich der Ergebnisqualität gemessen am Aufwand und den Risiken der jeweiligen Methode.

Die funktionelle transkranielle Dopplersonographie (fTCD) ist eine nicht-invasive Methode zur intrakraniellen Blutflussbestimmung innerhalb der großen Hirnarterien (Aaslid et al., 1982). Im klinischen Alltag wird sie hauptsächlich zur Bestimmung intrakranieller Stenosen genutzt.

Inzwischen ist sie auch als Methode zur Lateralisation von Sprache anerkannt und durch Vergleiche mit funktionellem MRT sowie dem Wada-Test validiert. Binder et al. (1996) sowie Deppe et al. (1999) haben fTCD mit der funktionellen Kernspintomographie verglichen, Knake et al. (2003) stellten den Vergleich zu dem Wada-Test her. Insgesamt wurde eine hohe Korrelation der Lateralitätsindices nachgewiesen.

Im Vergleich zu anderen nicht-invasiven Methoden wie z.B. der funktionellen Magnetresonanztomographie ist die funktionelle transkranielle Dopplersonographie kostengünstig und steht somit einem wesentlich breiter gefächertem Patienten Klientel sowie nachfolgenden Studien offen. Zudem ist sie auch bei Kindern, Patienten deren Muttersprache nicht deutsch ist bzw. sich von der des Untersuchers unterscheidet sowie bei Patienten mit kognitiven Einschränkungen anwendbar. Beachtenswert ist, dass die funktionelle transkranielle Dopplersonographie für den Patienten mit keinem Risiko einhergeht und sie im Vergleich zum fMRT weder zu einem hohen Lärmpegel noch zu einer räumlichen Beklemmung führt, welche bei den Patienten häufig Unwohlsein und Angst hervorruft.

Falls sich die Durchführung der fTCD in der präoperativen Diagnostik aufgrund von unvorhersehbaren Faktoren wie z.B. fehlendem temporalen Knochenfenster oder mangelnden kognitiven Fähigkeiten des Patienten als ausgeschlossen erweist, kann immer noch auf die invasiveren Techniken zurückgegriffen werden.

4.3.2 Invasive Methoden

Im Rahmen der Epilepsiechirurgie gilt der Wada-Test noch immer als Gold-Standard zur Bestimmung der sprachdominanten Hemisphäre. Bei dem Wada-Test handelt es sich um ein invasives Verfahren: im Rahmen einer Angiographie erfolgt eine selektive, sequentielle Inaktivierung beider Hirnhälften. Während der Zeit der Inaktivierung sollen verschiedene Aufgaben gelöst werden: das Ausmaß der beobachteten Defizite gibt Aufschluss über die Lokalisation der Gedächtnis- und Sprachfunktion. Hierbei handelt es sich um einen Test, der unter anderem mit dem Risiko einer Karotidissektion von 0,7% verbunden ist (Loddenkemper et al. 2002).

Die SPECT sowie die PET gelten ebenfalls als invasive Methoden da sie mit einer Belastung durch radioaktive Substanzen verbunden sind.

4.3.3 Stärken und Schwächen der Methoden

Bisherige Studien an Epilepsiepatienten zeigen einen hohen Unterschied bezüglich der Häufigkeit einer atypischen Sprachlokalisation. Die meisten dieser Studien beruhen auf Ergebnissen des Wada-Tests. Ihre gefundenen Unterschiede können auf unterschiedlichen Kategorisierungsmethoden beruhen (Loring et al., 1992; Snyder et al., 1990; Kurthen et al., 1994; Risse et al., 1997). Es wurde beispielsweise berichtet dass eine atypische Sprachdominanz mit einer Häufigkeit von 7-13% vorkommt, während Zatorre (1989) eine Inzidenzrate von 37% angibt. Diese Diskrepanz lässt sich darauf zurückführen, dass die Kriterien für eine bilaterale Sprachdominanz enger gefasst wurden, d.h. wenn das Sprachvermögen eines Patienten bei Injektion in die linke als auch in die rechte Seite gestört wurde, hat man ihn als bilateral dominant klassifiziert, ohne dabei auf das Ausmaß der Störung einzugehen. Diese Methode zeigt den Effekt, dass sich die Zahlen für die bilaterale Dominanz erhöhen und die Inzidenz der linkshemisphärischen Dominanz deutlich sinkt (Loring et al., 1990; Risse et al., 1990). Falls Sprachlateralisation eine kontinuierliche Variable mit einer unimodalen Distribution darstellt, ist eine solche Kategorisierung willkürlich und kann zu einem Verlust von wichtigen Informationen führen.

Im Gegensatz zu den Ergebnissen des Wada-Tests lässt sich in unserer Studie durch die Auswertung mit dem speziell für die fTCD entwickelten Programm „Average“ eine genaue Kategorisierung durchführen (Deppe et al. 1997). Mit der transkraniellen Dopplersonographie wäre es prinzipiell nicht nur möglich das Risiko einer links- oder rechtshemisphärischen Dominanz in Bezug auf postoperative Störungen hervorzuheben, sondern auch eine individuelle Risikoabschätzung in Zusammenhang mit jedem individuellen Lateralitätsindex zu treffen.

Bei den in dieser Studie eingeschlossenen Patienten handelt es sich wie schon erwähnt ausnahmslos um Patienten mit einer links-temporalen fokalen Epilepsie. Wir wollten ein homogenes Patientenkollektiv erzielen, so dass wir strikte Ein- und Ausschlusskriterien wählten.

Aus den gleichen Gründen waren alle in der vorliegenden Studie untersuchten Personen, sowohl der in der Patientengruppe als auch in der Kontrollgruppe, klar rechtshändig mit einem EHI >80. Seit dem Ende des 18. Jahrhunderts wird die Korrelation zwischen Händigkeit und Sprachlateralisation untersucht. Damals wurde dieses Phänomen als die Spiegelbildhypothese bezeichnet. Wesentlich später, nämlich in der Mitte des 20. Jahrhunderts, wurde die bestehende Vorstellung angezweifelt und zugestanden, dass mit der Spiegelbildhypothese keine sichere Vorhersagen in Bezug auf die Sprachlateralisation getroffen werden kann. 1971 entwickelte Oldfield das hier gebrauchte Edinburgh Handedness Inventory (Edinburgh Händigkeits Inventar), in welchem eine Zuordnung der Händigkeit erfolgt.

Im Übrigen geht die vorliegende Arbeit aufgrund der Berichte von Frost et al. 1999, van der Kallen et al. (1998), Knecht et al. (2000), Springer et al. (1999) und Janszky et al. (2003) davon aus dass die Händigkeit entscheidenden, das Geschlecht aber keinen Einfluss auf die Sprachlokalisierung hat.

Es bleibt noch zu erwähnen dass zwischen Alter bei Auftreten der Erkrankung und dem Lateralitätsindex kein signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden konnte. Dabei ist zu bedenken, dass das Alter bei der Erstdiagnose einer Epilepsie und das Alter bei Schädigung des Gehirns nicht übereinstimmen müssen und der Zeitpunkt dieser Schädigung sich oft nicht genau bestimmen lässt.

5 Zusammenfassung

Die fTCD ist primär zur quantitativen Bestimmung der Durchblutung der Arteria cerebri media entwickelt worden. Zusammen mit einer speziellen Software kann sie aber auch zur Bestimmung der Sprachlateralisation verwendet werden. Die Methode ist ökonomisch, wenig belastend für den Probanden und bei nahezu jedem anwendbar. Voraussetzung sind das kognitive Verständnis der Aufgabe sowie die anatomischen Gegebenheiten (vorhandenes Knochenfenster).

Untersucht wurden 12 rechtshändige Patienten, die an einer linkshemisphärischen TLE litten. Die bei ihnen gefundene atypische Sprachlateralisation wurde verglichen mit derjenigen von 39 Normalpersonen. Einschlusskriterien waren eine TLE links, die kognitive Fähigkeit sich mit fTCD untersuchen zu lassen, eine ungestörte Sprachproduktion sowie die strenge Rechtshändigkeit.

Die Händigkeit wurde mit dem Edinburgh Händigkeits-Inventar überprüft.

Unter den Gesunden zeigten 95% eine linkshemisphärische und 5% eine bihemisphärische Dominanz. Bei den Patienten mit TLE wurden in 75% eine linkshemisphärische, in 17% eine rechtshemisphärische und in 8% eine bihemisphärische Dominanz gefunden ($p=0,43$).

Diese Ergebnisse stimmen gut mit denjenigen überein, die bereits mit nichtinvasiven Methoden gewonnen wurden, auch wenn die Patientenkollektive etwas anders definiert waren. Größere Unterschiede in der quantitativen hemisphärischen Verteilung, wie sie in manchen älteren Arbeiten bei der atypischen Sprachlateralisation mit invasiven Methoden genannt werden, sind methodisch bedingt bzw. liegen im Rahmen von zufallsbedingten Unterschieden.

Es konnte ein signifikanter Unterschied der Sprachlateralisierung zwischen gesunden Probanden und Pat. mit früherworbener linksseitiger TLE gezeigt werden. FTCD war als Methode geeignet diesen Ausdruck läsionsinduzierter Plastizität zu quantifizieren.

6 Literaturverzeichnis

1. Aaslid R. Developments and principles of transcranial Doppler. In: Newell DW, Aaslid R. editors. Transcranial Doppler. New York: Raven Press 1992:1-8
2. Adcock JE, Wise RG, Oxbury JM, Osbury SM, Matthews PM. Quantitative fMRI assessment of the differences in lateralization of language related brain activation in patients with temporal lobe epilepsy. *Neuroimage* 2003;18:423-38
3. Benson R, FitzGerald F, Le Sueur L, Kennedy D, Kwong K, Buchbinder B, Davis T, Weisskoff R, Talavage T, Logan W, Cosgrove G, Belliveau J, Rosen B. Language dominance determined by whole brain functional MRI in patients with brain lesions. *Neurology* 1999;52:798-809
4. Binder JR, Frost JA, Hammeke TA, Rao SM, Cox RW Function of the left planum temporale in auditory and linguistic processing. *Brain* 1996;119 (4):1239-47
5. Borbely K, Gjedde A, Nyari I, Czirjak S, Donauer N, Buck A. Speech activation of language dominant hemisphere: a single-photon emission computed tomography study. *Neuroimage* 2003;20(2):987-94
6. Brazdil M, Zakopcan J, Kuba R, Fanfrdlova Z, Rektor I. Atypical hemispheric language dominance in left temporal lobe epilepsy as a result of the reorganization of language functions. *Epilepsy Behav.* 2003;4(4):414-9.
7. Carmichael ST. Plasticity of cortical projections after stroke. *Neuroscientist* 2003;9:64-75
8. Condes-Lara M, Barrios FA, Romo JR, Fojas R, Salgado P, Sanchez-Cortazar J. Brain somatic representation of phantom and intact limb: a fMRI study case report. *Eur J Pain* 2000;4:239-45
9. Cramer SC, Nelles G, Benson RR, Kaplan JD, Parker RA, Kwong KK, Kennedy DN, Finklestein SP, Rosen BR. A functional MRI study of subjects recovered from hemiparetic stroke. *Stroke* 1997;28:2518-27
10. Demeurisse G. Mechanisms of functional restoration after brain injury. *Acta Neurol Belg.* 2000;100(2):77-83
11. Deppe M, Knecht S, Henningsen H, Ringelstein E.B. AVERAGE: a Windows® program for automated analysis of event related cerebral blood flow. *Journal of Neuroscience Methods* 1997;75:147-154
12. Frost A, Binder J, Springer J, Hammeke T, Bellgowan P, Rao S, Cox R. Language processing is strongly left lateralized in both sexes. Evidence from functional MRI. *Brain* 1999;122:199-208

13. Geschwind N, Levitzky W. Human brain: left-right asymmetries in temporal speech region. *Science*. 1968;121(837):186-7.
14. Gloning K, Trapp R, Heiss WD, Quatember R. Experimental-statistical studies on the prognosis of aphasia. *Nervenarzt* 1969;40(10):491-4
15. Golarai G, Greenwood AC, Feeney DM, Connor JA. Physiological and structural evidence for hippocampal involvement in persistent seizure susceptibility after traumatic brain injury. *J Neurosci*. 2000;21:8523-37
16. Helmstaedter C, Kurthen M, Lux S, Reuber M, 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;33:135-50
17. Helmstaedter C, Kurthen M, Lux S, Reuber M, Elger CE. Chronic epilepsy and cognition: a longitudinal study in temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol*. 2003;54:421-2
18. Helmstaedter C., Brosch T., Kurthen M., Elger CE. The impact of sex and language dominance on material-specific memory before and after left temporal lobe surgery. *Brain* 2004;127:1518-25
19. Hernandez Muela S, Mulas F, Mattos L. Functional neuronal plasticity. *Rev. Neurol*. 2004;38 Suppl 1:S58-68
20. Janszky J, Jokeit J, Heinemann D, Schulz R, Woermann FG, Ebner A. Epileptic activity influences the speech organization in medial temporal lobe epilepsy. *Brain* 2003;126:35
21. Keane AM. Direction of hand preference: the connection with speech and the influence of familial handedness. *Int J Neurosci*. 2002;112:1287-303
22. Khedr EM, Hamed E, Said A, Basahi J. Handedness and language cerebral lateralization. *Eur J Appl Physiol*. 2002;87:469-73
23. Kimura D. Functional asymmetry of the brain in dichotic listening. *Cortex* 1967;3:163-78
24. Knake S, Haag A, Hamer H, Dittmer C, Bien S, Oertel W, Rosenow F. Language lateralization in patients with temporal lobe epilepsy: a comparison of functional transcranial doppler sonography and the Wada Test. *Neuroimage* 2003; 1228-1232
25. Knecht S. Does language lateralization depend on the hippocampus? *Brain* 2004;127:1217-8
26. Knecht S, Deppe M, Bäcker M, Ringelstein EB, Henningsen H. Regional cerebral blood flow increases during preparation for and processing of sensory stimuli. *Exp Brain Res*. 1997;116:309-314
27. 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* 1998;29:82-86

28. 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* 1998;29:1155-9
29. Knecht S, Drager B, Deppe M, Bobe L, Lohmann H, Floel A, Ringelstein EB, Henningsen H. Handedness and hemispheric language dominance in healthy humans. *Brain*. 2000;123:2512-2518
30. Kurthen M, Helmstädter CH, Linke DB, Hugnagel A, Elger CE, Schramm J. Quantitative and qualitative evaluation of patterns of cerebral language dominance: an amobarbital study. *Brain Lang* 1994; 536-64
31. Liepert J, Graef S, Uhde I, Leidner O, Weiller C. Training-induced changes of motor cortex representations in stroke patients. *Acta Neurol Scand*. 2000 May;101:321-6
32. Loddenkemper T, Morris HH 3rd, Perl J 2nd. Carotid artery dissection after the intracarotid amobarbital test. *Neurology* 2002;10;59(11):1797-8
33. Loring DW, Meador KJ, Lee GP, King DW. Amobarbital effects and lateralized brain function: the Wada Test. New York: Springer Verlag; 1992
34. Mastronardi L, Ferrante L, Maleci A, Puzzilli F, Lunardi P, Schettini G. Crossed aphasia. An update. *Neurosurg Rev*. 1994;17(4)299-304
35. Mano Y, Chuma T, Watanabe I. Cortical reorganization in training. *J Electromyogr Kinesiol*. 2003;13:57-62
36. Morimoto K, Fahnestock M, Racine RJ. Kindling and status epilepticus models of epilepsy: rewiring the brain. *Prog Neurobiol*. 2004;73:1-60
37. Murakami F, Song WJ, Katsumaru H. Plasticity of neuronal connections in developing brains of mammals. *Neurosci Res*. 1992 Dec;15:235-53
38. Nelles G, Jentzen W, Jueptner M, Muller S, Diener HC. Arm training induced brain plasticity in stroke studied with serial positron emission tomography. *Neuroimage*. 2001;13:1146-54
39. Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 1971;9:97-113
40. Pujol J, Deus J, Losilla JM, Capdevila A. Cerebral lateralization in normal left - handed people studied by functional MRI. *Neurology* 1999, 52:1038-43.
41. Rasmussen T, Milner B. The role of early left-brain injury in determining lateralization of cerebral speech functions. *Ann N Y Acad Sci*. 1977;29:299-355
42. Risse GL, Gates JR, Fangman MC. A reconsideration of bilateral language representation based on the intracarotid amobarbital procedure. *Brain Cogn* 1997; 33: 118-32.
43. Snyder RJ, Novelly RA, Harris LJ. Mixed speech dominance in the Intracarotid Sodium Amytal Procedure: validity and criteria issues. *J Clin Exp Neuropsychol*. 1990;12(5):629-43

Literaturverzeichnis

44. Springer JA, Binder JR, Thomas A, Hammeke, Swanson, Frost, Bellgowan, Brewer, Perry, Morris Mueller. Language dominance in neurologically normal and epilepsy subjects. A functional MRI study. *Brain* 1999;122:2033-45
45. Staudt M, Grodd W, Niemann G, Wildgruber D, Erb M, Krägeloh-Mann I. Early left periventricular brain lesions induce right hemispheric organization of speech. *Neurology* 2001;57:122-5
46. Szaflarski JP, Binder JR, Possing ET, McKiernan KA, Ward BD, Hammeke TA, 2002. Language lateralization in left-handed and ambidextrous people. fMRI data. *Neurology* 2002;59:238-244
47. Van der Kallen BF, Morris GL, Yetkin FZ, van Erning LJ, Thijssen HO, Haughton VM. Hemispheric language dominance studied with functional MR: preliminary study in healthy volunteers and patients with epilepsy. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1998;19:73-7
48. Wada JA, Clarke R, Hamm A. Cerebral hemispheric asymmetry in humans. Cortical speech zones in 100 adults and 100 infant brains. *Arch Neurol.* 1975;32(4):239-46.
49. Weiller C, Chollet F, Friston KJ, Wise FJ, Frackowiak RS, 1992. Functional reorganization of the brain in recovery from striatocapsular infarction in man. *Ann Neurol.* 1992;31:463-72
50. Zangwill OL. Thought and the brain. *Br J Psychol.* 1976;67(3):301-14
51. Zatorre RJ. Perceptual asymmetry on the dichotic fused words test and cerebral speech lateralization determined by the carotid sodium amytal test. *Neuropsychologia* 1989;27(10):1207-9

7 Anhang

Verzeichnis meiner akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer in Marburg waren:

die Damen und Herren Prof. Arnold, Prof. Aumüller, Prof. Basler, Prof. Baum, Prof. Behr, Prof. Bertalanffy, PD Dr. Christiansen, Prof. Czubayko, Prof. Daut, Prof. Doss, Prof. Engenhardt-Cabillic, Dr. Feuser, PD Dr. Giesse, Prof. Gotzen, Prof. Griss, Prof. Gudermann, Prof. Happel, Prof. Hasilik, Dr. Hellinger, PD Dr. Hesse, Prof. Hofmann, Prof. Junclas, Prof. Kern, Prof. Klenk, Prof. Klose, Dr. Knake, Prof. Kretschmer, Prof. Krieg, Prof. Kroll, Prof. Lennartz, PD Dr. Lippert, Prof. Maisch, Prof. Moll, Prof. Moosdorf, Prof. Neubauer, Prof. Niessing, Prof. Oertel, Prof. Rosenow, Prof. Rothmund, Prof. Schachtschabel, Prof. Schäfer, PD Dr. Schnabel, Prof. Schüffel, Prof. Seitz, Prof. Steininger, Prof. Sundermeyer, Prof. Vogelmeier, Prof. Voigt, Prof. Wagner, PD Dr. Weide, Prof. Weihe, Prof. Werner, HD Dr. Westermann

Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. Rosenow für die freundliche Bereitstellung der Thematik und für die inhaltlichen Anregungen.

Für die gute Betreuung, die inhaltliche Beratung und auch die Unterstützung bei allen praktischen Tätigkeiten, sowie die Durchsicht der Arbeit danke ich besonders Frau Dr. med. Susanne Knake.

Ich danke Herrn Prof. Dr. Himmelmann für die statistische Betreuung der Studie.

Mein größter Dank gilt meinen Eltern, ohne die weder mein Studium noch diese Arbeit möglich geworden wäre.