

Aus der Klinik für Neurologie
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. Dr. h. c. Wolfgang H. Oertel

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Gießen und Marburg
GmbH, Standort Marburg



**Sprachdominanz und Verbalgedächtnis
bei Patienten mit rezidivierender depressiver Erkrankung – eine
Studie mittels funktioneller transkranieller Dopplersonografie (fTCD)**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten
Humanmedizin

dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

Julia Rösler, geb. Witt
aus Bad Wildungen

Marburg, 2012

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg
am: 28.06.2012

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan: Prof. Dr. Matthias Rothmund

Referent: Prof. Dr. Hajo M. Hamer

1. Korreferent: PD Dr. S. Gebhardt

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	3
1.1. Lateralisierung von Sprache	3
1.2. Wada-Test und fTCD als Methoden zur Definition der sprachdominanten Hemisphäre	6
1.3. Morphologische und neurophysiologische Korrelate der Major Depression	9
1.4. Fragestellung und Zielsetzung	10
2. Patienten und Methoden	12
2.1. Allgemeines	12
2.2. Patienten	12
2.3. Funktionelle transkranielle Dopplersonografie	13
2.3.1. Durchführung	13
2.3.2. Auswertung	17
2.4. Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest	21
2.4.1. Durchführung	21
2.4.2. Auswertung	22
2.5. Wortschatz-Intelligenztest	22
2.5.1. Durchführung	22
2.5.2. Auswertung	23
2.6. Montgomery Asberg Depression Scale	23
2.6.1. Durchführung	23
2.6.2. Auswertung	24
2.7. Statistische Auswertung	24
3. Ergebnisse	25
3.1. Charakteristika der Patientengruppe und der Kontrollen	25
3.2. Funktionelle transkranielle Dopplersonografie	27
3.3. Verbalgedächtnis und Wortschatz-Intelligenztest	31
3.4. Atypische Lateralisierung in der fTCD	34
3.5. Korrelationen von fTCD-Variablen mit Verbalgedächtnis, Intelligenz und klinischen Charakteristika	38

1. Einleitung

1.1. Lateralisierung von Sprache

Lateralisierung von Sprache bei Gesunden

Das Sprachzentrum, inklusive des Wernicke und Broca-Areals, umfasst Teile des Frontal- und Temporallappens und wird durch die Arteria cerebri media (ACM) versorgt (Deppe et al., 2004). Bezüglich des Erwerbs von Sprachfunktionen geht man heute davon aus, dass die kindliche Entwicklung der Lautsprache und das Erlernen der Schriftsprache in engem Zusammenhang mit der Hirnreifung stehen und mit dem Erreichen der Pubertät abgeschlossen sind. Bisherige Forschungsergebnisse haben gezeigt, dass der dominante Frontal- und Temporallappen entscheidende Bedeutung für die Sprachfunktion hat, einzelne Teilfunktionen aber, insbesondere für die ganzheitliche Sprachfunktion, auch von der nicht-dominanten Hirnhemisphäre übernommen werden (Huber, W., Poeck, K., Springer, L., 2006).

In Untersuchungen mittels funktioneller Magnetresonanztomografie (fMRT) fand sich auch bei Personen mit grundlegend linkshemisphärischer Dominanz für Sprache häufig zusätzlich eine geringe Aktivierung der subdominanten rechten Hemisphäre während der Durchführung von Sprachtests (Springer et al., 1999; Binder et al., 1995). Man scheint die im Grad der Ausprägung variable Lateralisierung von Sprache eher im relativen Verhältnis der Hemisphären zueinander und nicht streng auf eine Hemisphäre begrenzt sehen zu müssen (Loring et al., 1990).

Nach einer Studie von Springer et al. (1999) zeigten 94% der mittels fMRT untersuchten rechtshändigen Personen eine linkshemisphärische Sprachdominanz, eine bilaterale Aktivierung fand sich bei 6% und keine der untersuchten einhundert Personen wies eine rechtshemisphärische Sprachdominanz auf. Knecht et al. (2000) bestätigten diese Ergebnisse in einer großen Studie an 326 gesunden Probanden und fanden bei den untersuchten Rechtshändern zu 96% eine linkshemisphärisch lokalisierte Sprachdominanz, in 4% der Fälle war die Sprachfunktion nicht

linkshemisphärisch lokalisiert. Bei Linkshändern postulierten Rasmussen und Milner (1977) eine Bevorzugung der linken Hemisphäre bei 75% der untersuchten Personen, Knecht et al. (2000) bei 73%.

Einflussfaktoren auf die Lateralisierung des Sprachzentrums

In der Literatur werden als Einflussfaktoren auf die Lateralisierung von Sprache die Händigkeit sowie Ort, Ausmaß und Alter von Hirnläsionen genannt (Springer et al. 1999; Penfield und Jasper, 1954).

Pujol et al. (1999) zeigten in einer fMRT-Studie an 100 gesunden Probanden, dass bei Linkshändern häufig eine Beteiligung der rechtshemisphärischen Broca-Region während einer Wortgenerierungsaufgabe stattfindet. Ergänzend hierzu fanden Knecht et al. (2000) einen signifikanten linearen Zusammenhang zwischen dem Grad der Händigkeit und der Lateralisierung von Sprache. Extreme Linkshänder zeigten mit 27% einen weitaus größeren Anteil rechtshemisphärischer Sprachdominanz als extreme Rechtshänder, bei welchen der Anteil an Personen mit rechtshemisphärischer Sprachdominanz bei 4% lag.

Demgegenüber haben laut einer Untersuchung von Springer et al. (1999) bei Gesunden weder die Ausprägung der Händigkeit, noch das Geschlecht, die Bildung oder das Auftreten von Linkshändigkeit in der Familie Einfluss auf die Sprachlateralisierung. Es zeigte sich hier jedoch ein schwacher Zusammenhang zwischen Alter und Lateralitätsindex (LI) in der Hinsicht, dass ältere Personen eine eher symmetrische Sprachdominanz aufwiesen.

Bei fünfzig, ebenfalls in der Studie von Springer et al. (1999) untersuchten rechtshändigen Epilepsiepatienten, fand sich ein Zusammenhang zwischen einem atypischen Lateralitätsindex und einem frühen Beginn der Erkrankung sowie weniger stark ausgeprägter Rechtshändigkeit. Dabei scheint es keine eingrenzende „kritische Phase“ zu geben, nach welcher eine Beeinflussung der Sprachlateralisierung ausgeschlossen ist. Vielmehr zeigten auch Patienten mit später aufgetretenen Läsionen eine Beeinflussung, wenn auch weniger tiefgreifend als Patienten mit früher

Hirnläsion (Springer et al., 1999). Jedoch muss nach einer frühen Schädigung der linken Hemisphäre mit einer höheren Wahrscheinlichkeit von einer rechtshemisphärischen beziehungsweise beidseitigen Sprachdominanz ausgegangen werden (Strauss et al., 1990; Satz et al., 1994). Rasmussen und Milner (1977) schrieben dies der Plastizität des noch nicht voll entwickelten Hirns zu.

Lateralisierung von Sprache bei Patienten mit Temporallappenepilepsie

Die Lateralisierung von Sprache bei an Temporallappenepilepsie (TLE) erkrankten Patienten war in der Vergangenheit Gegenstand zahlreicher Forschungsarbeiten. Zunächst wurde vor allem in Studien, die auf Ergebnissen des Wada-Tests (s. u.) beruhten, eine höhere Inzidenz atypischer Sprachlateralisierung, definiert als rechtshemisphärische Dominanz bzw. bilaterale Repräsentation der Sprache, bei Patienten mit linksseitiger TLE beschrieben (Rasmussen und Milner, 1977; Woods et al., 1988; Risse et al., 1997). Nachfolgend vermehrt durchgeführte fMRT-Studien mit TLE-Patienten wiesen ebenfalls auf eine atypische Sprachdominanz als mögliche Folge chronischer Pathologika im linken Temporallappen hin (Springer et al., 1999; Helmstaedter et al., 1997). Auch mit der Methode der funktionellen transkraniellen Dopplersonografie (fTCD) wurde eine atypisch ausgeprägte Sprachdominanz bei Patienten mit linksseitiger TLE bereits nachgewiesen (Knake et al., 2003).

Helmstaedter et al. (1997) beschreiben das signifikant häufigere Auftreten atypischer Sprachlateralisation bei Patienten mit fokaler linksseitiger Epilepsie als Folge eines Sprachshifts, ausgelöst durch frühe linkshemisphärische Epilepsiefoci beziehungsweise Läsionen. Die Reorganisation von Sprache bei Patienten mit TLE stellt nach Thivard et al. (2005) einen Kompensationsmechanismus dar, da diejenigen Patienten mit atypischer Sprachdominanz im Vergleich zu den Patienten mit typischer Ausprägung, Vorteile bei der Bewältigung neuropsychologischer Tests aufwiesen.

1.2. Wada-Test und fTCD als Methoden zur Definition der sprachdominanten Hemisphäre

Wada-Test

Besonders im Bereich der präoperativen Diagnostik in der Epilepsiechirurgie galt der Wada-Test, nach der Methode der intrakortikalen Stimulation, lange Zeit als Goldstandard, um die Lateralisierung von Sprache und Gedächtnisfunktionen zu ermitteln und um die funktionale Integrität der nicht zu resezierenden Seite zu überprüfen (Benson et al., 1999; Knecht et al., 1998a). Im Rahmen des Wada-Tests wird vorübergehend bei der Durchführung einer Angiographie je eine Hirnhälfte durch Gabe von Amobarbital in die jeweilige Arteria carotis interna anästhesiert (Devinsky et al., 2000; Lehericy et al., 2000). Dann werden Sprach- und Gedächtnisfunktionen überprüft. Vorteile des Wada-Tests liegen in der direkten Messbarkeit und Bewertung von Sprach- und Gedächtnisfunktionen einer Hemisphäre (Pelletier et al., 2007). In der Diagnostik vor einem hirnchirurgischen Eingriff kann so das postoperative Ergebnis abgeschätzt werden.

Als bedeutender Nachteil des Wada-Tests ist insbesondere die hohe Invasivität der von den meisten Patienten als unangenehm empfundenen Untersuchung, verbunden mit einem Morbiditätsrisiko von bis zu 5% (Rausch et al., 1993), zu nennen. Des Weiteren ist die Anwendung des Tests durch die Notwendigkeit einer verbalen Antwort des Patienten während der Durchführung limitiert. Verwertbare Ergebnisse bestimmter Patientengruppen, wie beispielsweise sehr jungen oder geistig behinderten Patienten, sind demzufolge schwer zu erhalten (Pelletier et al., 2007; Hamer et al., 2000). Mit Hilfe des Wada-Tests lassen sich außerdem lediglich Informationen über die Lateralisierung, nicht aber über die Lokalisation kognitiver Funktionen gewinnen. Aufgrund der nicht vorhandenen Standardisierung und Vereinheitlichung der Kriterien zur Ergebnisbewertung zwischen den durchführenden Zentren ergeben sich zusätzlich methodische Einschränkungen (Loring et al., 1992; Haag et al., 2008).

Die angeführten limitierenden Faktoren veranlassten in jüngerer Vergangenheit zahlreiche Zentren dazu, insbesondere in der präoperativen Lokalisationsdiagnostik von Sprach- und Gedächtnisfunktionen bei Epilepsiepatienten, nach alternativen, weniger invasiven Methoden zu suchen. Hierbei zeigte beispielsweise die funktionelle Magnetresonanztomografie in den durchgeführten Validierungsstudien mit dem Wada-Test als Referenzmethode hoch signifikante Korrelationen (Binder et al., 1996; Desmond et al., 1995; Richardson et al., 2004). Auch die funktionelle transkranielle Dopplersonografie hat sich im Vergleich zum Wada-Test als gleichwertiges Verfahren zur Identifizierung der sprachdominanten Hemisphäre erwiesen (Knake et al., 2003; Deppe et al., 2004; Rihs et al., 1999). Eine hohe Test-Retest-Reliabilität für die erhaltenen Lateralitätsindices (Knecht et al., 1998b; s.u.), aber auch für den absoluten Anstieg der zerebralen Blutflussgeschwindigkeiten (cerebral blood flow velocity= CBFV) waren vorhanden (Baumgartner et al., 1994).

Funktionelle transkranielle Dopplersonografie

Die transkranielle Dopplersonografie der hirnversorgenden Arterien wurde 1982 von Aaslid et al. eingeführt und am Beispiel ansteigender Blutflussgeschwindigkeiten der Arteria cerebri posteriora als Reaktion auf visuelle Stimuli, 1987 auch als Methode zur Detektion von weiteren funktionellen Veränderungen des zerebralen Blutflusses beschrieben (Aaslid, 1987). Durch die neuronale Aktivierung der korrespondierenden Hirnregion erfolgt ein Anstieg der Blutflussgeschwindigkeit in der versorgenden Arterie. Diese neurovaskuläre Kopplung zwischen Veränderung der Blutflussgeschwindigkeit in den basalen Hirnarterien und der Hirnaktivität stellt die Grundlage der funktionellen transkraniellen Dopplersonografie dar (Deppe et al., 2004).

Zur Durchführung der Untersuchung ist das Auffinden eines temporalen Schallfensters nötig, welches aus einer Verschmächtigung im Os temporale besteht und nach Deppe et al. (2000) bei mehr als 90% der mit fTCD untersuchten jüngeren Patienten vorhanden ist.

Im Bereich dieses Schallfensters kann der Knochen von den, bei der fTCD genutzten, 2 MHz-Ultraschallwellen durchdrungen werden und erlaubt die Insonation der drei basalen Hirnarterien (Arteria cerebri anterior, Arteria cerebri media und Arteria cerebri posterior).

Zahlreiche Validierungsstudien zeigten den Nutzen sowie die Anwendbarkeit der funktionellen transkraniellen Dopplersonografie zur Bestimmung der Sprachdominanz (Knecht et al., 1996, 1998a,b; Deppe et al., 1999, 2000; Knake et al., 2003). Es fanden sich hochsignifikante Korrelationen beim Vergleich der durch fMRT beziehungsweise Wada-Test und fTCD erhaltenen Lateralitätsindices (Knecht et al., 1998a; Deppe et al., 2000). Letzteres wurde durch die Untersuchungen von Rihs et al. und Knake et al. bestätigt (Rihs et al., 1999; Knake et al., 2003, 2006).

Nachteile der fTCD bestehen in der geringen räumlichen Auflösung, so dass zwar die Berechnung eines Lateralitätsindex, nicht jedoch Aussagen über die exakte Lokalisation von Sprachzentren im Gehirn möglich sind (Pelletier et al., 2007). Des Weiteren ist die Anwendbarkeit an das Vorhandensein eines temporalen Schallfensters gebunden.

Vorteile der fTCD gegenüber dem Wada-Test sind, dass für die fTCD als nicht-invasives Verfahren keine Risiken bekannt sind. Es handelt sich um ein schmerzloses Verfahren, welches mit geringen Kosten und einfachem Transport der benötigten Geräte verbunden ist. Hierdurch sind gute Möglichkeiten zu Nach- und Folgeuntersuchungen vorhanden. Die Untersuchung ist automatisiert, objektiv und die erhaltenen Ergebnisse sind nicht durch die Verwendung variabler statistischer Schwellenwerte beeinflusst (Pelletier et al., 2007; Knecht et al., 1998b).

Die fTCD ist bei Erwachsenen bereits ein etabliertes Verfahren, kann aber durch die erwähnten Charakteristika ebenfalls erfolgreich bei Kindern sowie Personen mit kognitiver Beeinträchtigung eingesetzt werden (Knake et al., 2003; Lohmann et al., 2005).

1.3. Morphologische und neurophysiologische Korrelate der Major Depression

Bisher veröffentlichte Studien der letzten Jahre berichten bei Patienten mit Major Depression (MD) von neurophysiologischen bzw. strukturellen zerebralen Auffälligkeiten (Sackeim et al., 1990; Soares et al., 1996; Kalin et al., 1997; Beauregard et al., 1998). Es standen dabei zunächst Untersuchungen des Frontallappens und der rechten Hemisphäre im Vordergrund. So zeigten EEG-Studien bei Patienten mit MD eine Dysfunktion vor allem rechtshemisphärisch oder linksfrontal (Davidson et al., 1987; Gotlib et al., 1998; Henriques et Davidson, 1991, 1997; Koles et al., 1994; Kwon et al., 1996). Mit Hilfe von „low-resolution electromagnetic tomography (LORETA)“ wurde aufgrund von Ergebnissen aus Tests zur räumlichen Wahrnehmung und zur Wortfindung die Vermutung geäußert, dass bei MD auch eine temporo-frontale Dysfunktion der linken Hemisphäre vorliegt (Koles et al., 2004). Aktuellere Untersuchungen mittels bildgebender Verfahren zeigten Veränderungen insbesondere im Bereich des medialen Temporallappens. So fanden Rosso et al. (2005) bei einer MRT-Studie an 20 depressiven und 24 gesunden Kindern und Jugendlichen ein signifikant reduziertes Amygdala-Volumen beidseits bei den an Depression erkrankten Kindern. Unterschiede in den Volumina des Gesamthirns und des Hippocampus beider Kollektive fanden sich nicht. Demgegenüber zeigte eine prospektive Kernspin-Untersuchung zu strukturellen Hirnveränderungen bei Patienten mit Ersterkrankung einer Depression einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer Homozygotie für das L-Allel des Serotonin-Transporter-Gens und einem bilateral reduzierten Hippocampusvolumen. Bezüglich der Frage nach der Ätiologie der depressiven Erkrankung wurde dies als Hinweis auf die ursächliche Beteiligung des Hippocampus und seiner Verbindungen im limbisch-kortikalen Netzwerk gewertet (Frodl et al., 2004). Bei einer Auswertung von 32 fMRT-Studien zeigten diejenigen Patienten mit MD eine Volumenreduktion des Hippocampus, deren Erkrankung länger als zwei Jahre andauerte und die mehr als eine Krankheitsepisode aufwiesen. Kein Einfluss auf das Hippocampusvolumen fand sich bezüglich des

Beginns und dem Schweregrad der Erkrankung oder dem Geschlecht (McKinnon et al., 2009). Eine statistisch signifikante Volumenreduktion des linksseitigen Hippocampus bei depressiven Patienten wurde von Mervaala et al., (2000); Bremner et al., (2000); Vythilingam et al. (2002) und MacMaster et al., (2008) beschrieben. Weitere Arbeiten beschreiben eine signifikante Reduktion des Hippocampusvolumens beidseits (MacQueen et al., 2003; Sheline et al., 1996, 1999).

Sprachdominanz bei Major Depression

Bezüglich anderer psychiatrischer Erkrankungen liegen bereits einige Studien vor, die beispielsweise bei an Schizophrenie leidenden Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen, eine geringer ausgeprägte Lateralisierung für Sprache festgestellt haben (Sommer et al., 2001, 2003; Weiss et al., 2006).

Bislang gibt es hingegen kaum Untersuchungen zur Sprachdominanz bei Patienten mit rezidivierender depressiver Erkrankung, obwohl strukturelle Auffälligkeiten im Temporallappen beschrieben wurden. Sommer et al. (2007) fanden in einer fMRT-Studie an psychotischen Patienten, unabhängig von der vorliegenden Grunderkrankung (Depression, Manie oder Schizophrenie), eine verringerte Sprachlateralisierung, resultierend aus einer höheren rechtsseitigen Aktivierung während des Sprachtests. Dabei fand sich kein Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Psychose und der Lateralisierung.

1.4. Fragestellung und Zielsetzung

Übersichtsarbeiten bezüglich morphologischer Auffälligkeiten sowie neuropathologischer und neurophysiologischer Besonderheiten stellten sowohl strukturelle als auch funktionelle Veränderungen fronto-temporaler Strukturen bei unter MD leidenden Patienten fest (Drevets, 2001). Zahlreiche Studien wiesen auf Dysfunktionen insbesondere des medialen Temporallappens hin. Inwieweit aus bekannten morphometrischen

Auffälligkeiten der Temporallappen auch chronische funktionelle Störungen bei Patienten mit Depression erwachsen, ist weit weniger untersucht.

Zur Detektion linkstemporaler Funktionsstörungen sind Tests zur Überprüfung der Sprachfunktion, wie das bereits etablierte Wortgenerierungsparadigma, während der Durchführung einer funktionellen transkraniellen Dopplersonografie eine geeignete Methode (Knake et al., 2003). Aus diesem Grund soll durch Anwendung von fTCD das Ausmaß der linkshemisphärischen Sprachdominanz bei Patienten, die an Depression erkrankt sind, identifiziert werden. Eine etwaige atypische Sprachlateralisierung bei diesen Patienten kann als Hinweis auf linkstemporale Funktionsstörungen gewertet werden.

Ergänzend hierzu sollen durch psychometrische Messungen weitere Funktionen des Temporallappens überprüft werden. Hierbei handelt es sich um einen Wortschatz-Intelligenztest (WST) und den Verbalen Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT).

2. Patienten und Methoden

2.1. Allgemeines

Die Studie wurde an der Klinik für Neurologie der Philipps-Universität Marburg durchgeführt und von der Ethikkommission der Universität begutachtet und bewilligt. Die Patienten wurden in Zusammenarbeit mit den Ärzten der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Philipps-Universität Marburg sowie durch die Mitarbeit niedergelassener Psychiater/innen rekrutiert. Als Aufwandsentschädigung erhielten die Patienten durch die Klinik für Neurologie fünfundzwanzig Euro und bestätigten ihr Einverständnis vor Beginn der Untersuchung durch ihre Unterschrift.

2.2. Patienten

Die untersuchte Stichprobe bestand aus Patienten mit rezidivierender depressiver Störung (ICD 10: F33), diagnostiziert durch einen erfahrenen Facharzt der Psychiatrie und Psychotherapie. Um Patienten mit chronischer Depression einzuschließen, mussten diese eine Erkrankungsdauer von mindestens drei Jahren aufweisen und die Anzahl bisher aufgetretener depressiver Episoden sollte mindestens zwei betragen. Zum Ausschluss einer gegenwärtigen akuten depressiven Episode wurde als weiteres Einschlusskriterium ein Punktwert ≤ 23 in der „Montgomery Asberg Depression Scale (MADRS)“ gefordert (Montgomery und Asberg, 1979). Die Medikation bzw. Komedikation der Patienten musste dokumentiert und während der letzten zwei Wochen vor der Untersuchung durfte keine Umstellung der psychotropen Medikation des jeweiligen Versuchsteilnehmers erfolgt sein, um eine Beeinflussung der kognitiven Leistungsfähigkeit möglichst zu vermeiden. Aktuelle Studien weisen diesbezüglich darauf hin, dass sich hinsichtlich der Einnahme psychotroper Medikamente lediglich ein geringer negativer Einfluss auf kognitive Fähigkeiten zeigt. Die Einnahme sehr häufig eingenommener

Substanzklassen, wie Antidepressiva und Stimmungsstabilisatoren wirkte sich nicht messbar aus (Porter et al., 2003; Frasch et al., 2009).

Des Weiteren wurden nur über 18-jährige, rechtshändige Patienten mit einem Lateralitätsquotienten (LQ) ≥ 60 im Edinburgh-Händigkeitsinventar (EHI; Oldfield, 1971) eingeschlossen, um Händigkeit als Störfaktor weitestgehend auszuschließen. Die Muttersprache bei allen Patienten musste deutsch sein und es musste eine ausreichende kognitive Fähigkeit bestehen, die Aufgabenstellung der fTCD-Untersuchung sowie der psychometrischen Tests zu verstehen.

Ausschlusskriterien waren eine organische affektive Störung sowie andere schwerwiegende neurologische oder psychiatrische Erkrankungen, wie beispielsweise Multiple Sklerose, intrakranielle Gefäßanomalien oder das Vorliegen von Drogen- oder Alkoholabhängigkeit. Ebenso ausgeschlossen wurden Patienten, bei denen ein Umtrainieren von Links- auf Rechtshändigkeit stattgefunden hatte.

Die Patienten wurden über einen Zeitraum von 1,5 Jahren in Zusammenarbeit mit der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Universitätsklinikums Gießen und Marburg, Standort Marburg, rekrutiert. Ergänzend wurden Patienten aus einer Praxis für Psychiatrie und Psychotherapie in die Studie aufgenommen.

Die Kontrollgruppe bestand aus 35 Probanden ohne psychiatrische oder schwerwiegende andere Erkrankungen. Insbesondere neurologische Erkrankungen wurden ausgeschlossen.

2.3. Funktionelle transkranielle Dopplersonografie

2.3.1. Durchführung

Zunächst wurde bei jedem Patienten eine Dopplersonografie der hirnzuführenden Gefäße durch eine erfahrene Untersucherin durchgeführt, um höhergradige Stenosen sowie das eventuelle Vorhandensein von Arteriosklerose feststellen zu können. Zusätzlich wurde bereits bei dieser

Untersuchung geprüft, ob bei dem jeweiligen Patienten ein ausreichendes temporales Schallfenster vorlag.

Anschließend wurden in einem abdunkelbaren, ruhigen Raum der Klinik für Neurologie der Philipps-Universität die weiteren Untersuchungen durchgeführt. Der zeitliche Aufwand für den Patienten betrug insgesamt ca. zwei Stunden.

Zu Beginn erfolgte eine ausführliche mündliche Aufklärung über den Ablauf der Untersuchung und ein Überblick über Intention und Zielsetzung der Studie. Es folgte eine Präsentation des TCD-Gerätes und seiner Verwendung; insbesondere wurde auch auf mit der Anwendung verbundene Geräusche, beispielsweise beim Aufsuchen des Dopplersignals, hingewiesen, um einer Verunsicherung seitens des Patienten entgegenzuwirken. Ergänzend bekam der Patient die Möglichkeit, sich noch einmal anhand einer schriftlichen Patienteninformation mit der bevorstehenden Untersuchung auseinanderzusetzen. Nach der Beantwortung aufgetretener Fragen begann die Untersuchung mit dem ersten Teil des Verbalen Lern- und Merkfähigkeitstests (VLMT), der Lernphase (s. unten). In der sich, aus dem Ablauf dieses Tests (s. 2.4.) danach ergebenden Pause (Helmstaedter, C., Lendt, M., Lux, S., 2001), folgte die Durchführung des Wortgenerierungsparadigmas während funktioneller transkranieller Dopplersonografie. Hierzu positionierte sich der Patient bequem auf einem Stuhl mit hoher Rückenlehne und Armstützen. Es wurde dann durch die Untersucherin beidseits das Signal des M1-Abschnitts der Arteria cerebri media am Schläfenbereich des Patienten aufgesucht. Hierzu wurden 2 MHz-Ultraschallsonden verwendet, wobei die Messung der Blutflussgeschwindigkeit in einer Tiefe von 48 bis 54 mm erfolgte. Hatte das Signal eine für die Untersuchung ausreichende Stabilität, wurden die Ultraschallsonden mittels einer universell verstellbaren Halterung (Spencer-Fixation), einem mit Schaumstoff gepolsterten Kunststoffring, am Kopf des Patienten befestigt. Dabei wurde darauf geachtet, dass der Patient den Druck der Halterung nicht als unangenehm empfand. Die Patienten wurden aufgefordert, während der Durchführung des Wortgenerierungsparadigmas nach Möglichkeit ruhig sitzen zu bleiben

und außerhalb der Sprechphase nicht zu reden, um hierdurch hervorgerufene Messartefakte zu vermeiden. Bevor die Aufzeichnung der Blutflussgeschwindigkeiten begann, wurden einige Probedurchläufe durchgeführt, um sicherzustellen, dass die Instruktionen verstanden wurden. Hierzu erschienen, analog zur richtigen Messung, auf einem Bildschirm Buchstaben, zu denen der Patient Wörter generieren sollte.

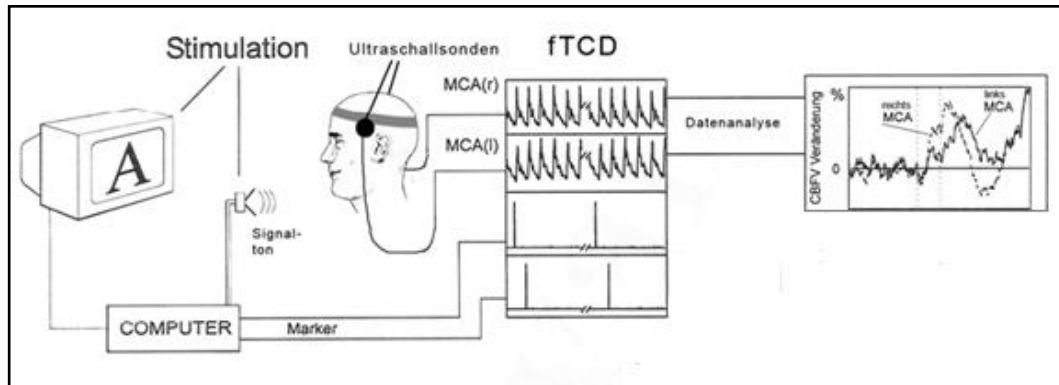


Abb.1: Funktionelle transkranielle Dopplersonografie: Versuchsaufbau, modifiziert nach Deppe, 2004

Während der nachfolgenden Durchführung des Wortgenerierungsparadigmas und Aufzeichnung der zugehörigen Hüllkurven als Korrelat der sich verändernden Blutflussgeschwindigkeiten, notierte der Versuchsleiter eventuell auftretende Störfaktoren, wie Husten oder Bewegungen, um dies bei der Auswertung berücksichtigen zu können. Der Laptop wurde mit dem TCD-Gerät (Pioneer, EME, Medilab, Würzburg) synchronisiert, so dass jeweils mit Beginn der Aktivierungsphase eine Markierung gesetzt wurde (Abb. 1).

Nach Beendigung des Wortgenerierungsparadigmas wurde der Verbale Lern- und Merkfähigkeitstest abgeschlossen, sowie der Wortschatz-Intelligenztest durchgeführt (s. 2.4. und 2.5.).

Zum Abschluss der Untersuchung besprach die Versuchsleiterin mit dem Patienten einzelne Aspekte seiner depressiven Erkrankung, reflektiert in zehn Unterpunkte der MADRS (s. 2.6.).

Die Informationen zur exakten Einnahme der Medikamente und Komedikationen sowie der in die Studie aufgenommenen Angaben zu Risikofaktoren, wie beispielsweise arterielle Hypertonie oder Diabetes,

wurden nachträglich durch eine Telefonbefragung der Patienten erhoben, beziehungsweise aus der Krankenakte entnommen.

Wortgenerierungsparadigma

Insgesamt bestand das Wortgenerierungsparadigma (Computerprogramm „Showpics“, Neurologische Abteilung der Universität Münster) aus der Abfolge von zwanzig identisch verlaufenden Durchgängen, in denen sich jeweils nur der präsentierte Buchstabe veränderte. Jeder Buchstabe erschien, nahezu über den gesamten Bildschirm reichend, in gelber Farbe vor blauem Hintergrund. Da Wörter mit den Anfangsbuchstaben Q, X und Y im deutschen Wortschatz selten vorkommen und die Patienten zum Anstieg der zerebralen Blutflussgeschwindigkeit möglichst viele Wörter generieren sollten, wurden diese im Paradigma nicht verwendet; jeder andere Buchstabe wurde dem Patienten jeweils einmal präsentiert.

Das Wortgenerierungsparadigma begann mit einer 32,5 Sekunden andauernden Entspannungsphase (Abb.2). Hierfür wurde der Patient aufgefordert, die Augen zu schließen und nach Möglichkeit an „nichts“ beziehungsweise alternativ an ein „rauschendes Meer“ oder „Blätter rascheln“ zu denken. Ein Einzelton kündigte dann die 5-sekündige Cue-Phase an, in der der Patient die Augen wieder öffnen und seine Aufmerksamkeit auf den Bildschirm lenken sollte. Auf diesem erschien nun für 2,5 Sekunden der Buchstabe, zu welchem der Patient fünfzehn Sekunden lang in Gedanken Wörter mit dem jeweiligen Anfangsbuchstaben generieren sollte. Im Anschluss nannte der Patient nach Ertönen eines Doppeltons, in der 5 Sekunden dauernden Sprechphase, einige der zuvor ausgedachten Wörter laut. Dies diente der Compliance-Kontrolle. Durch einen Dreifachton wurde dann wiederum die nächste Entspannungsphase angezeigt. Insgesamt stand also der 32,5-sekündigen Ruhephase, die Aktivierungsphase mit einer Dauer von 27,5 Sekunden gegenüber. Die Dauer der einzelnen Phasen wurde nach den Erfahrungen zuvor durchgeführter Studien (Knecht et al., 1998; Deppe et al., 2000) gewählt, wobei insbesondere eine ausreichende Dauer der Ruhephase von Bedeutung ist, um das Durchblutungsniveau nach der

Aktivierung wieder dem Ausgangswert annähern zu können (Harders et al., 1989).

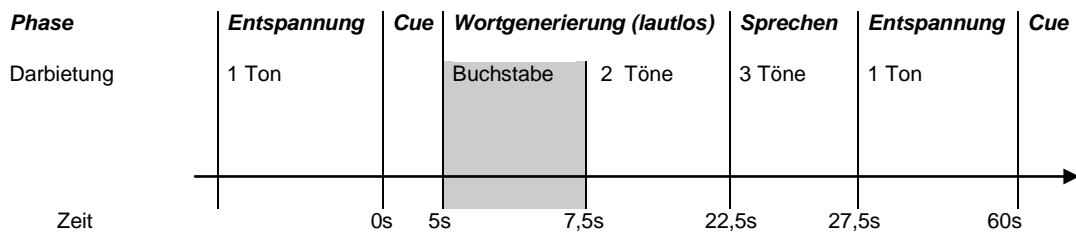


Abb.2: Schematische Darstellung des Versuchsablaufs des Wortgenerierungsparadigmas

2.3.2. Auswertung

Die Bearbeitung der mittels des TCD Geräts aufgezeichneten Daten erfolgte analog zu dem bei Deppe et al., 1997 und 2004 detailliert beschriebenen Vorgehen der Datenanalyse mittels des Programms AVERAGE® Version 1.85.

Datentransformation

Die gemessenen spektralen Hüllkurven des Dopplersignals (Abb. 3) wurden nach Durchführung des Wortgenerierungsparadigmas für die Off-Line Analyse gespeichert und ausgewertet. AVERAGE® überträgt zunächst die absolut gemessenen Blutflussgeschwindigkeiten in relative Werte (Deppe et al., 2004). Infolgedessen hängen die während der Untersuchung gemessenen Blutflussgeschwindigkeiten nicht mehr von dem Einstellwinkel der Ultraschallsonde ab. Des Weiteren kann hierdurch der Durchmesser der insonierten Arterie vernachlässigt werden, was wichtig ist, da zwei homologe Arterien selten den gleichen Durchmesser besitzen. Diese Annahme gilt allerdings nicht für turbulente Strömungen, wie sie beispielsweise bei Stenosen entstehen (Deppe et al., 2004), so dass sich hier die Bedeutsamkeit der ergänzend durchgeführten Sonografie der extrakraniellen Gefäße erklärt. Zusätzlich ist das Programm in der Lage, Trigger-Signale zu setzen und zu modifizieren.

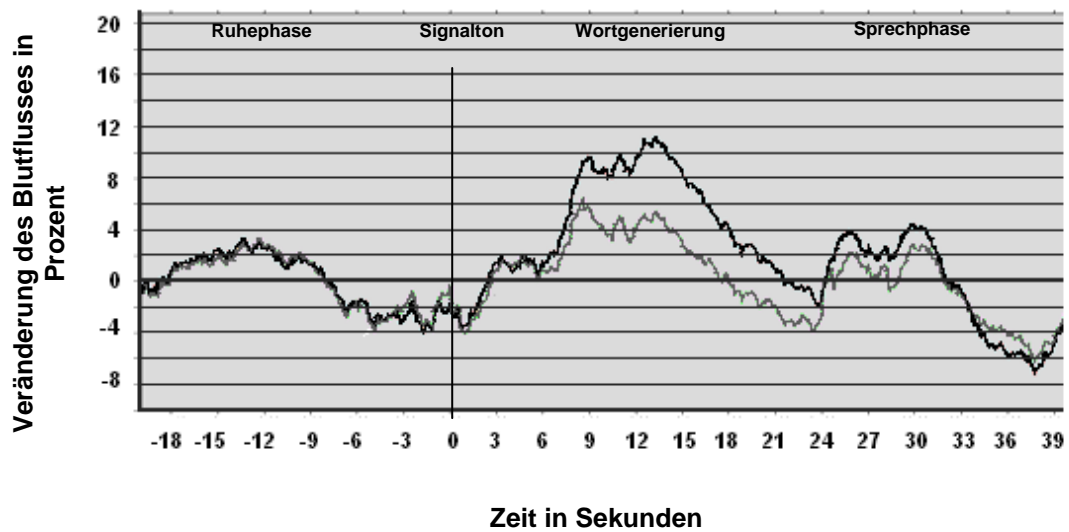


Abb.3: Ergebniskurve eines Patienten im Wortgenerierungsparadigma. Dargestellt ist die mittlere CBFV der linken (schwarz) und rechten (grau) Arteria cerebri media. Der Punkt 0 auf der Zeitachse repräsentiert den Beginn der Aktivierungsphase

Artefakt-, Herzzyklusdetektion und -integration

Zur Artefaktdetektion wurden die aufgezeichneten Hüllkurven automatisch auf das Vorhandensein unphysiologischer Datensätze überprüft. So wurden Durchgänge ausgeschlossen, wenn die CBFV die Grenzen von 60% beziehungsweise 150% unter- oder überschritt. Außerdem konnte der Untersucher während der Durchführung der fTCD manuell Marker setzen, wenn Störfaktoren, wie beispielsweise Niesen oder ein lautes Geräusch, auftraten.

Sämtliche Zeitintervalle, die einen Marker als Hinweis auf einen Störmoment enthielten bzw. unphysiologische Blutflussgeschwindigkeiten aufwiesen, wurden nachträglich aus der weiteren Datenverarbeitung herausgenommen.

Bei der Herzzyklusdetektion wurde am Beginn jeder Systole durch einen Algorithmus ein Marker gesetzt, bevor bei der Herzzyklusintegration die ursprüngliche Hüllkurve der Blutflussgeschwindigkeiten durch eine Stufenfunktion ersetzt wurde. Die Breite der Funktion entsprach den bei

der Herzzyklusdetektion gesetzten Markern und die Höhe stellte die durchschnittliche Blutflussgeschwindigkeit des jeweiligen Herzzyklus dar.

Berechnung des Lateralitätsindex

Zunächst erfolgte die Einteilung der Daten in Epochen, welche jeweils aus der Ruhe- und der Aktivierungsphase bestanden. Die Phasen wurden hierbei durch den Stimulus (Signalton) getrennt, der den Nullpunkt definierte. Der Ruhephase wurden negative und der Aktivierungsphase entsprechend positive Latenzen zugeordnet.

Average ist zusätzlich in der Lage, eine sogenannte Baseline-Korrektur durchzuführen. Das Baseline-Intervall (Ruhephase) kann hiermit verkürzt werden, da beispielsweise der Patient den Signalton schon vor dessen Erklängen erwartet und somit eine vorzeitige kortikale Aktivierung auftritt oder eine Störung der Ruhephase durch ein Geräusch stattfindet (Deppe et al., 2004).

Die Berechnung der relativen Veränderungen der Blutflussgeschwindigkeiten in Prozent bezogen auf die gemittelte Ruhephase erfolgte, jeweils für die rechte und linke Arteria cerebri media getrennt, anhand der Formel:

$$dV(t) = 100 \frac{V(t) - V_{Ruhe}}{V_{Ruhe}}$$

dV(t)= relative Veränderung der Blutflussgeschwindigkeit

V(t)= Blutflussgeschwindigkeit über die Zeit

V_{Ruhe}= mittlere Blutflussgeschwindigkeit während der Ruhephase

Zur Berechnung des Lateralitätsindex für jede Epoche ($LI^{(i)}$) erfolgte eine Betrachtung des Zeitintervalls (hier: 2s) um den Punkt des absoluten Maximums der Differenz der relativen CBFV-Veränderungen der linken und rechten MCA während der Aktivierungsphase. Der $LI^{(i)}$ entspricht der

durchschnittlichen Differenz zwischen den relativen Blutflussgeschwindigkeitsveränderungen der linken und rechten MCA in dieser Zeitspanne:

$$LI^{(i)} = \frac{1}{T_{int}} \int_{t_{max} - \frac{1}{2}T_{int}}^{t_{max} + \frac{1}{2}T_{int}} \Delta V_i(t) dt$$

$LI^{(i)}$ = Lateralitätsindex einer Epoche

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

t_{max} = Zeitpunkt des absoluten Maximums von $\Delta V_i(t)$ während der Aktivierungsphase

$\Delta V_i(t) = dV_{i,links}(t) - dV_{i,rechts}(t)$ = Differenz zwischen den relativen Blutflussgeschwindigkeitsveränderungen der linken und rechten MCA

Der Lateralitätsindex der fTCD inklusive seines Standardfehlers ergab sich aus der arithmetischen Mittelung der N Lateralitätsindices der einzelnen Epochen ($LI^{(i)}$):

$$LI_{fTCD} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N LI^{(i)}$$

Lag der Lateralitätsindex sowie der Sicherheitsabstand von zwei Standardfehlern oberhalb von 0 wurde bei der Auswertung von einer linksseitigen Sprachdominanz ausgegangen, vice versa wurde von einer rechtsseitigen Sprachdominanz ausgegangen, wenn der Lateralitätsindex und dessen Vertrauensbereich kleiner 0 waren. Als Restkategorie ergab sich eine nicht-lateralisierte beziehungsweise bihemisphärisch ausgebildete Sprachdominanz.

2.4. Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest

2.4.1. Durchführung

Der Verbale Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT) wurde als ergänzendes Testverfahren ausgewählt, da er sehr gut die kognitiven Funktionen des Temporallappens abbildet. Die Darbietungsform dieses Tests ist ausschließlich verbal/auditiv. Er besteht aus einer Lern- und einer Interferenzliste, wobei diese jeweils aus fünfzehn semantisch unabhängigen Wörtern bestehen, sowie einer Wiedererkennensliste, die sämtliche Wörter beider Listen und zwanzig weitere Wörter enthält. Bei diesen zusätzlichen Wörtern handelt es sich um zehn semantisch und zehn phonetisch ähnliche Wörter der Lern- bzw. Interferenzliste.

Zunächst wurde dem Patienten in der Lernphase des Tests, welche aus den fünf Lerndurchgängen (Dg 1-Dg 5) besteht, die Lernliste fünfmal in derselben Reihenfolge vorgelesen. Danach folgte jeweils die freie Reproduktion durch den Patienten. Die Präsentation der Interferenzliste wurde dem Patienten analog zur Lernliste dargeboten und ebenfalls abgefragt. Nachfolgend erhielt der Patient die Aufgabe, die Wörter der Lernliste ohne nochmaliges Vorlesen zu wiederholen (VLMT 6). Nun wurde der Test für den Patienten vorläufig so beendet, dass für ihn nicht ersichtlich war, dass später noch einmal nach den Wörtern der Lernliste gefragt wird. Nach Durchführung der funktionellen transkranialen Dopplersonografie erfolgte nochmals der freie Abruf der Ausgangsliste (VLMT 7). Zum Abschluss wurde durch Abfragen der Wiedererkennensliste geprüft, welche Wörter der Lernliste erkannt wurden (VLMT WK).

Die Versuchsleiterin protokollierte jeweils die genannten Wörter sowie die Fehlerwerte, zu denen die falsch positiven Wörter, die Interferenzen und die Perseverationen zählen.

2.4.2. Auswertung

Bei der Auswertung des VLMT erfolgte eine tabellarische Darstellung der bei den jeweiligen Durchgängen genannten Wörter, beziehungsweise der errechneten Differenz- und Fehlerwerte.

Als aussagekräftige Variablen des VLMT gelten: Die Gesamtlernleistung, die freie Abrufleistung, die Vergessensrate nach Distraction und Zeitverzögerung sowie die verschiedenen Fehlertypen und die Wiedererkennensleistung. Mit dem VLMT können demzufolge unterschiedliche Parameter des deklarativen Verbalgedächtnisses, wie die Lernleistung (dargestellt durch die Gesamtlernleistung im VLMT; Summe Dg 1-5), die langfristige Enkodierungs- beziehungsweise Abrufleistung (dargestellt durch den Verlust nach Interferenz und zeitlicher Verzögerung; Dg 5-6 und Dg 5-7) und die Wiedererkennensleistung (dargestellt durch die korrigierte Wiedererkennensleistung; W-F) erfasst werden (Helmstaedter, C., Lendt, M., Lux S., 2001). Aufgrund des eher redundanten Aussagegehaltes weiterer mit Hilfe des VLMT erfassbaren Variablen wird in der Auswertung der Ergebnisse vornehmlich auf die oben erwähnten aussagekräftigen Gedächtnisparameter eingegangen.

2.5. Wortschatz-Intelligenztest

2.5.1. Durchführung

Der Wortschatz-Intelligenztest (WST) ist ein aus dem Wortschatztest des HAWIE (Hamburg-Wechsler-Intelligenztest) hervorgegangener Test (Wechsler, 1956), welcher als Maß für das prämorbid intellektuelle Leistungsvermögen gilt, aber auch Hinweise auf die verbale Intelligenz gibt (Schmidt, K.H., Metzler, P., 1992). Der WST kann das prämorbid intellektuelle Leistungsvermögen abbilden, da die Leistungen in diesem Test von degenerativen, hirnorganisch bedingten Krankheitsprozessen später und geringer beeinträchtigt werden als Leistungen in anderen kognitiven Bereichen.

Der Wortschatz-Intelligenztest enthält zweiundvierzig zeilenmäßig angeordnete Aufgaben, wobei die Prüfmethode aus dem Wiedererkennen von Wörtern besteht. Jede Zeile enthält ein sogenanntes sinnhaftes, reales Zielwort sowie fünf, als „Ablenkungswörter“ beziehungsweise Distraktoren dienende, wortähnliche Konstruktionen. Mit steigender Zeilennummer erhöht sich der Schwierigkeitsgrad der Aufgabe. Der Patient erhielt die Aufgabe, das Zielwort in jeder Zeile herauszufinden und durchzustreichen, wobei er instruiert wurde, keinesfalls zu raten, falls er ein Wort nicht erkennt. Rät der Patient entgegen dieses Hinweises dennoch, sollen die Distraktoren die Wahrscheinlichkeit für eine zufällig richtige Wahl verringern (Schmidt, K.H., Metzler, P., 1992).

2.5.2. Auswertung

Im Zuge der Auswertung des WST wird zunächst ein Rohpunktwert ermittelt, welcher die Anzahl der zutreffend markierten Wörter darstellt. Dieser kann mit Hilfe der Normwerttabelle des Testmanuals in einen Standard-Skalenwert transformiert werden. Falls der Proband mehrere Wörter pro Zeile markiert hat, ist dies als Fehler zu bewerten.

2.6. Montgomery Asberg Depression Scale

2.6.1. Durchführung

Die Montgomery Asberg Depression Scale (MADRS) ist eine Fremdbeurteilungsskala zur quantitativen Einschätzung depressiver Patienten (Montgomery, S.A., Asberg, M., 1979). Die Skala besteht aus zehn Items, durch welche die Bereiche: sichtbare Traurigkeit, berichtete Traurigkeit, innere Anspannung, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Konzentrationsschwierigkeiten, Untätigkeit, Gefühllosigkeit, pessimistische Gedanken und Selbstmordgedanken mit Hilfe eines Interviews und durch Beobachtung des Patienten beurteilt werden.

2.6.2. Auswertung

Jedes der genannten Items wurde hinsichtlich seiner Ausprägung anhand einer Skala mit Punktwerten von 0 bis 6 beurteilt, so dass bei der Auswertung in der Addition ein Maximalwert von 60 Punkten erreicht werden konnte.

2.7. Statistische Auswertung

Als Statistikprogramm wurde SPSS 15.0 für Windows eingesetzt.

Bei der Prüfung von Häufigkeitsunterschieden typischer und atypischer Sprachdominanz bei der Patientengruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe kam der Chi²-Test zur Anwendung. Der Vergleich von Patienten- und Kontrollgruppe sowie zwischen Patienten mit typischer und atypischer Lateralisierung erfolgte in Bezug auf Mittelwertunterschiede der Testparameter anhand des nichtparametrischen Mann-Whitney-U Tests, da weder die Normalverteilung noch die Varianzgleichheit vorausgesetzt werden konnte. Häufigkeitsvergleiche wurden mittels Chi²-Test durchgeführt.

Die Darstellung des Zusammenhangs zwischen Lateralitätsindex und den Leistungsparametern aus den psychometrischen Verfahren erfolgte zunächst deskriptiv. Mögliche Korrelationen zwischen den bei der fTCD ermittelten Werten, den Werten der psychometrischen Tests sowie den patientenbezogenen (Krankheitsdauer, Anzahl der Medikamente, Risikofaktoren, etc.) und demographischen Daten wurde nonparametrisch mittels Spearman Rang Korrelation überprüft.

Aufgrund des explorativen Charakters der Analysen wurden die Ergebnisse nicht als Resultate einer Hypothesentestung, sondern als deskriptive Maße interpretiert und das Signifikanzniveau auf 0,05 festgesetzt ohne Korrektur für multiple Testungen.

3. Ergebnisse

3.1. Charakteristika der Patientengruppe und der Kontrollen

Patientengruppe

Es konnten insgesamt 26 Patienten mit rezidivierender depressiver Störung eingeschlossen werden. Bei fünf Patienten (19,2%) ließ sich kein ausreichendes temporales Schallfenster finden. Diese Patienten waren weiblich und zwischen 56 und 80 Jahre ($\bar{x} = 72,2$; Standardabweichung (SA)= 8,4) alt. Die übrigen 21 Patienten wiesen anhand des Edinburgh-Händigkeitinventars (Oldfield, 1971) berechnete Lateralitätsquotienten zwischen 60 und 100 ($\bar{x} = 93,8$; SA= 12,0; Median= 100) auf. Der Altersdurchschnitt lag bei 54,4 Jahren (SA= 14,7) und die Gruppe der Patienten bestand aus 17 Frauen und 4 Männern. Die durchschnittliche Dauer der stabilen psychotropen Medikation betrug 14,4 Monate (SA= 26,4).

Krankheitsspezifische Daten des depressiven Patientenkollektivs

Die Dauer der depressiven Erkrankung betrug minimal 3 und maximal 30 Jahre ($\bar{x} = 16,9$ Jahre; SA= 8,2; Median= 17), die Anzahl der aufgetretenen Episoden belief sich auf Werte zwischen 2 und 23 ($\bar{x} = 5,7$; SA= 4,7; Median= 4). Bei der durchgeführten MADRS erreichten die Patienten Werte von 1 bis 23 ($\bar{x} = 7,9$; SA= 5,6; Median= 6). Die Anzahl der von den Patienten eingenommenen psychotropen Medikamente betrug durchschnittlich 2,1 (SA= 1,2). Dabei war kein Patient ohne Medikation, 15 Patienten (71,4%) nahmen ein oder zwei Medikamente ein. Bei sechs Patienten (28,6%) betrug die Anzahl der eingenommenen Medikamente drei oder mehr, wobei aus dieser Gruppe ein Patient fünf Medikamente einnahm.

Bezüglich der Substanzklassen ergab sich, dass insgesamt 12 Patienten (57,1%) Selektive Serotonin Reuptake-Inhibitoren (SSRI) und je 6 Patienten (28,6%) Benzodiazepine oder atypische Antidepressiva einnahmen. Bei letzteren nahm ein Patient (4,8%) zwei verschiedene

Benzodiazepine sowie zwei Patienten (9,5%) je zwei verschiedene atypische Antidepressiva. Atypische Neuroleptika wurden von fünf Patienten (23,8%), trizyklische Antidepressiva von 3 Patienten (14,3%) und tetrazyklische Antidepressiva von einem Patienten (4,8%) eingenommen.

Kontrollgruppe

Der Altersdurchschnitt der aus 35 Probanden bestehenden Kontrollgruppe lag bei 56,4 Jahren (SA= 8,9) und die Lateralitätsquotienten des EHI wiesen Werte zwischen 80 und 100 auf (\bar{x} = 98,0; SA= 5,8; Median= 100). Die Geschlechterverteilung belief sich auf 10 Frauen und 25 Männer.

Patienten versus Kontrollen

Sowohl in der Altersverteilung (U= 319,0; p= 0,411) als auch in der Ausprägung der Händigkeit (U= 316,5; p= 0,176) zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Patienten- und der Kontrollgruppe. Allerdings war die Geschlechterverteilung signifikant unterschiedlich (χ^2 = 14,423; p< 0,0001). In beiden Gruppen wies keine Person eine hämodynamisch relevante Stenose der hirnzuführenden Gefäße auf, wobei eine Person des Patientenkollektivs den Termin zur extra- und intrakraniellen Doppler-/Duplexuntersuchung nicht wahrnahm und somit keine Daten bezüglich einer eventuell vorhandenen Stenose verfügbar waren.

Bezüglich der von den teilnehmenden Personen erfragten vaskulären Risikofaktoren ergab sich die aus Tabelle 1 ersichtliche Häufigkeitsverteilung.

Bei dem Risikofaktor Hypercholesterinämie (χ^2 = 3,892; p= 0,049) und den familiären Risikofaktoren (χ^2 = 21,131; p<0,001) ergab sich zwischen Patienten- und Kontrollgruppe ein signifikanter Unterschied. Bezüglich des Arteriosklerosegrades ist anzumerken, dass in der Patientengruppe 10 der 13 Patienten (76,9%) mit Arteriosklerose eine leichte, zwei Patienten (15,4%) eine mäßige und ein Patient (7,7%) eine deutliche Ausprägung

der arteriosklerotischen Veränderungen aufwiesen. Innerhalb der Kontrollgruppe fand sich ebenfalls überwiegend (80%) eine geringe Ausprägung der arteriosklerotischen Veränderungen; drei der 15 Probanden mit Arteriosklerose (20%) zeigten eine mäßige Ausprägung der Arteriosklerosezeichen.

Tab. 1: Gefäßrisikofaktoren der Patienten

Risikofaktor	Depressive Patienten ^a (n=21)	Kontrollen ^a (n=35)	p-Wert ^b
Arteriosklerose ^c	13 (61,9%)	15 (42,9%)	0,280
Hypertonie	6 (28,6%)	13 (37,1%)	0,512
Nikotinabusus	6 (28,6%)	14 (40%)	0,388
Diabetes mellitus	1 (4,8%)	1 (2,9%)	0,710
Hypercholesterinämie	6 (28,6%)	3 (8,6%)	0,049
Familiäre Belastung ^d	13 (61,9%)	2 (5,7%)	<0,001

a: N (%); b: Chi-Quadrat-Test; c: in den extrakraniellen hirnzuführenden Arterien, festgestellt durch Duplexsonografie; d: familiäre Belastung beinhaltete Hirninfarkt, Herzinfarkt, arterielle Hypertonie und/oder Diabetes mellitus in der Verwandtschaft ersten Grades

3.2. Funktionelle transkranielle Dopplersonografie

Innerhalb des depressiven Patientenkollektivs fand sich bei 15 der 21 (71,4%) untersuchten Personen eine linkshemisphärisch und in 5 Fällen (23,8%) eine rechtshemisphärisch lokalisierte Sprachdominanz. Eine Person (4,8%) zeigte keine eindeutige Hemisphärendominanz für Sprache. Von den 35 Kontrollpersonen lateralisierten 32 Probanden (91,5%) im Wortgenerierungsparadigma nach links, 2 (5,7%) nach rechts und eine Person (2,9%) zeigte keine eindeutige Lateralisierung zu einer Seite (Einzeldarstellung Abb. 4 und 5). Bei den depressiven Patienten ergab sich demzufolge signifikant häufiger eine atypische, das heißt nicht linksseitige Lateralisierung während der Wortgenerierung (Abb. 6) und somit eine im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant häufiger rechtshemisphärisch beziehungsweise bilateral lokalisierte Sprachdominanz ($\chi^2= 3,892$; $p= 0,049$).

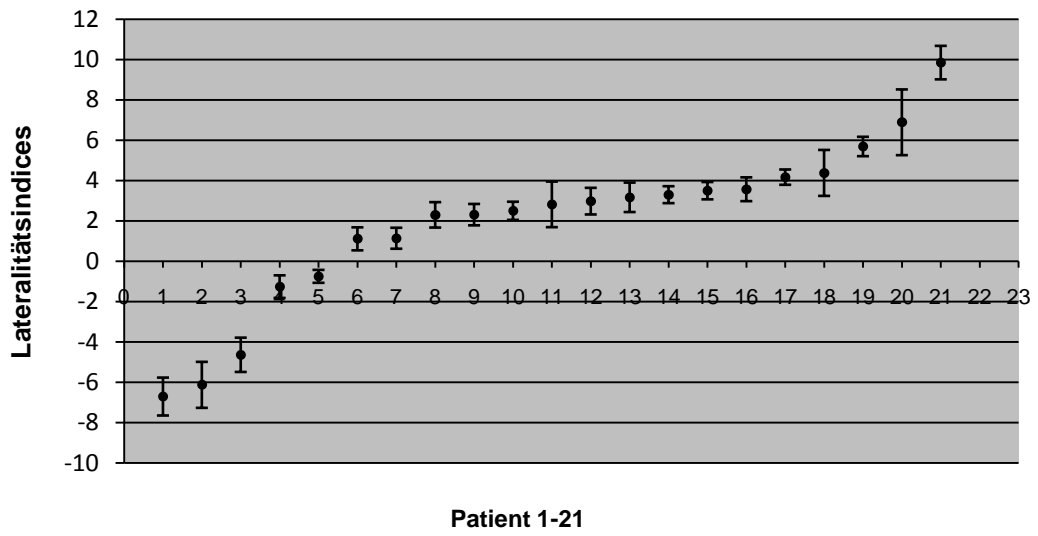


Abb. 4: Lateraliitätsindices der einzelnen depressiven Patienten mit Angabe der Standardfehler

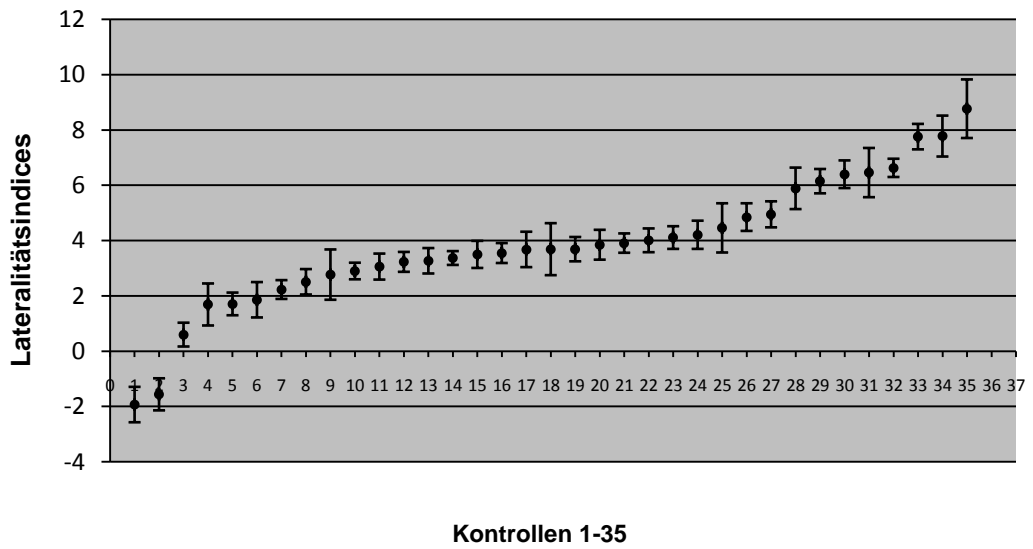


Abb. 5: Lateraliitätsindices der einzelnen Kontrollpersonen mit Angabe der Standardfehler

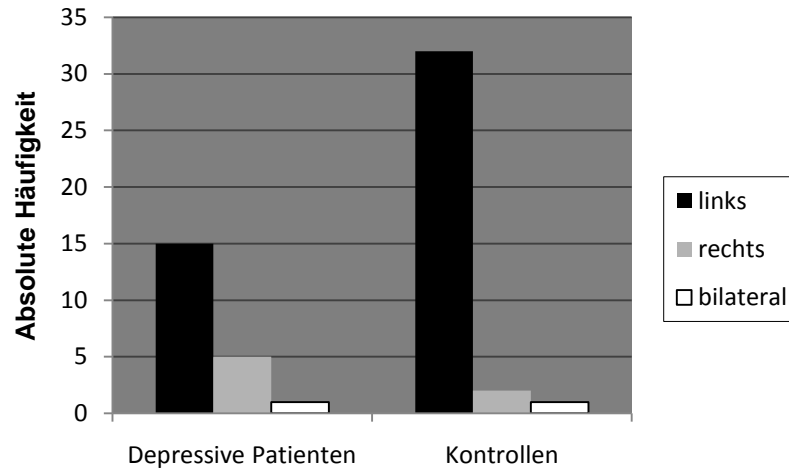


Abb. 6: Verteilung der hemisphärischen Sprachdominanz in der FTCD bei Patienten und Kontrollen (p= 0,049)

Die Lateralitätsindices waren mit $\bar{x} = 1,9$ (SA= 4,0; Median= 2,8) bei den depressiven Patienten signifikant kleiner als bei den Kontrollpersonen ($\bar{x} = 3,8$; SA= 2,3; Median= 3,7; p= 0,039; Abb. 7).

Der Standardfehler des LI (standard error of the mean= SEM) wies in der Patientengruppe einen höheren Wert ($\bar{x} = 0,7$; SA= 0,3; Median= 0,6) auf als in der Kontrollgruppe ($\bar{x} = 0,6$; SA= 0,2; Median= 0,5) und war ebenfalls signifikant unterschiedlich (p= 0,048; Abb. 8).

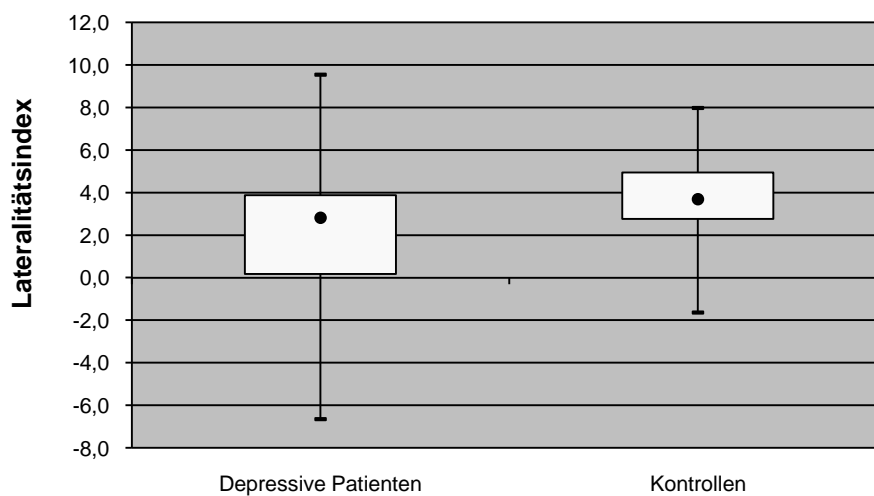


Abb. 7: Vergleich der Lateralitätsindices zwischen Patienten und Kontrollen (Median, 5%-, 25%-, 75%-, 95%-Perzentile; p= 0,039)

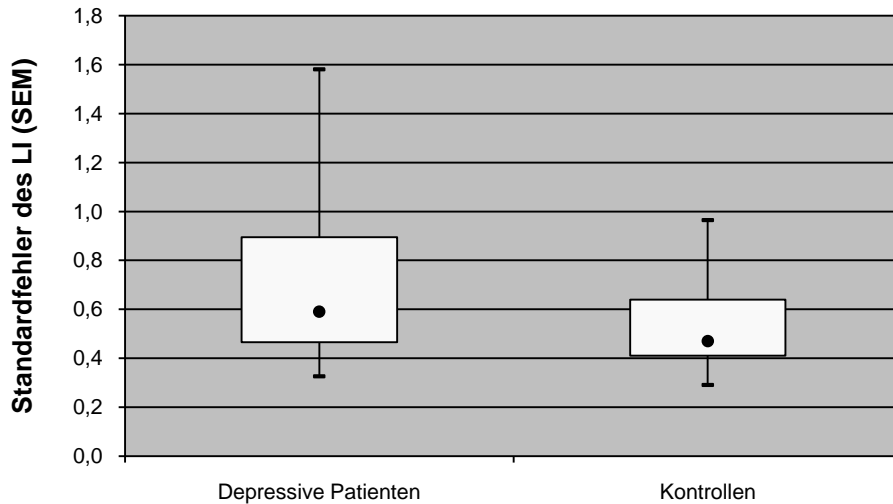


Abb. 8: Vergleich der Standardfehler des LI zwischen Patienten und Kontrollen (Median, 5%-, 25%-, 75%-, 95%-Perzentile; $p=0,048$)

Im Mittel betrug der maximale relative Blutflussanstieg links bei den depressiven Patienten 8,7% (SA= 5,7; Median= 7) und bei den Kontrollen 14,0% (SA= 5,0; Median= 14; $U=171,0$; $p=0,001$; Abb. 9). Rechtsseitig ergab sich mit $\bar{x} = 7,0\%$ (SA= 4,7; Median= 6) bei den Patienten und $\bar{x} = 11,2\%$ (SA= 4,3; Median= 11; $U=179$; $p=0,001$; Abb. 10) in der Kontrollgruppe ebenfalls ein signifikant geringerer Anstieg innerhalb der Gruppe der depressiven Patienten.

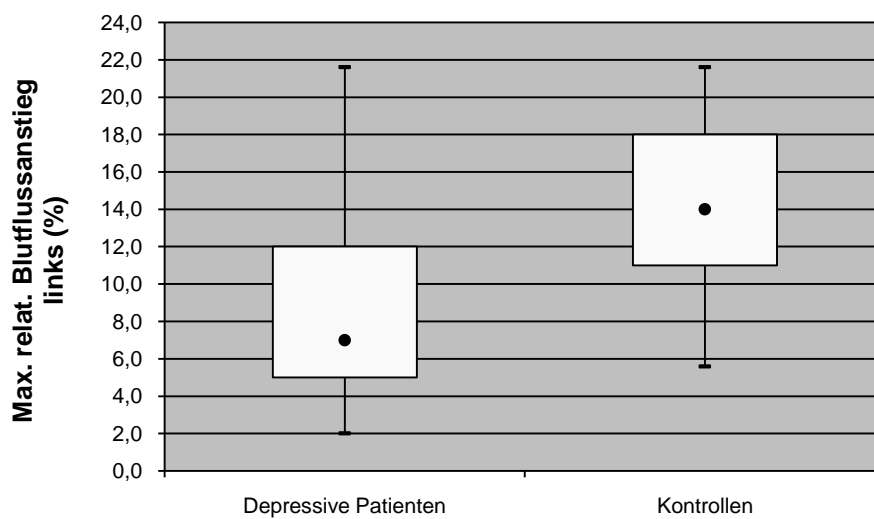


Abb. 9: Vergleich des maximalen relativen Blutflussanstiegs links (Median, 5%-, 25%-, 75%-, 95%-Perzentile) während der Wortgenerierung ($p=0,001$)

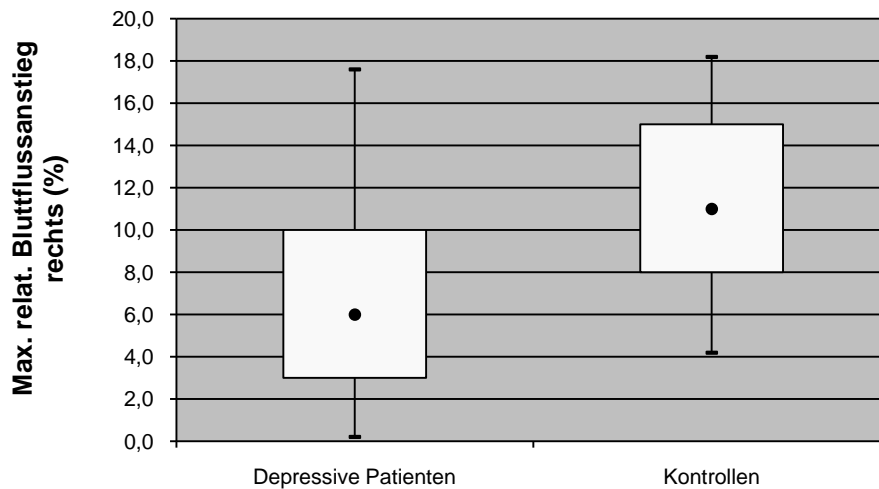


Abb.10: Vergleich des maximalen relativen Blutflussanstiegs rechts (Median, 5%-, 25%-, 75%-, 95%-Perzentile) während der Wortgenerierung ($p= 0,001$)

Der Mittelwert der in die Auswertung eingegangenen Epochen betrug bei der Kontrollgruppe 18,9 (SA= 3,4; Median= 20) und in der Patientengruppe 18,1 (SA= 3,0; Median= 20; U= 253,5; $p= 0,015$). Bei zwei Patienten (9,5%) konnten artefaktbedingt nur 10 bzw. 11 Epochen ausgewertet werden.

3.3. Verbalgedächtnis und Wortschatz-Intelligenztest

Es zeigte sich für die Patientengruppe im Vergleich zu den Kontrollen keine erhöhte Vergessensrate nach Distraction (Dg 5-6, Tab. 2) oder Zeitverzögerung (Dg 5-7). Die Wiedererkennensleistung (W-F) der Patienten war geringer, jedoch nicht signifikant verändert. Demgegenüber fiel bei den depressiven Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe eine signifikant geringere Gesamtlernleistung (VLMT Summe, Abb. 11) auf. Ebenso signifikant schlechter war die Leistung der Patienten in Durchgang 7 (freie Abrufleistung, Abb. 12) des Tests.

Tab. 2: Vergleich der Parameter des VLMT bei Patienten vs. Kontrollen

Parameter	Mittelwert (SA)		p ¹
	Depressive Patienten (n=21)	Kontrollen (n=35)	
VLMT (Summe)	45,7 (11,2)	53,4 (9,2)	0,014
VLMT 7	7,6 (4,2)	10,3 (3,5)	0,021
VLMT (5-6)	2,1 (1,7)	2,4 (2,5)	0,662
VLMT (5-7)	3,1 (2,2)	2,7 (2,6)	0,614
VLMT (W-F)	10,2 (4,5)	12,0 (2,7)	0,203
VLMT FP	0,1 (0,4)	0,9 (1,2)	0,016
VLMT INT	0,3 (0,8)	0,1(0,3)	0,221
VLMT PER	1,2 (1,7)		

VLMT (Summe): Gesamtlernleistung, VLMT 7: freie Abrufleistung, VLMT (5-6): Vergessensrate nach Distraction, VLMT (5-7): Vergessensrate nach Zeitverzögerung, VLMT (W-F): Wiedererkennen, VLMT FP: Fehlerwert Falsch Positive, VLMT INT: Fehlerwert Interferenzen, VLMT PER: Fehlerwert Perseverationen (bei Kontrollgruppe nicht erhoben); p¹: Mann-Whitney-U-Test

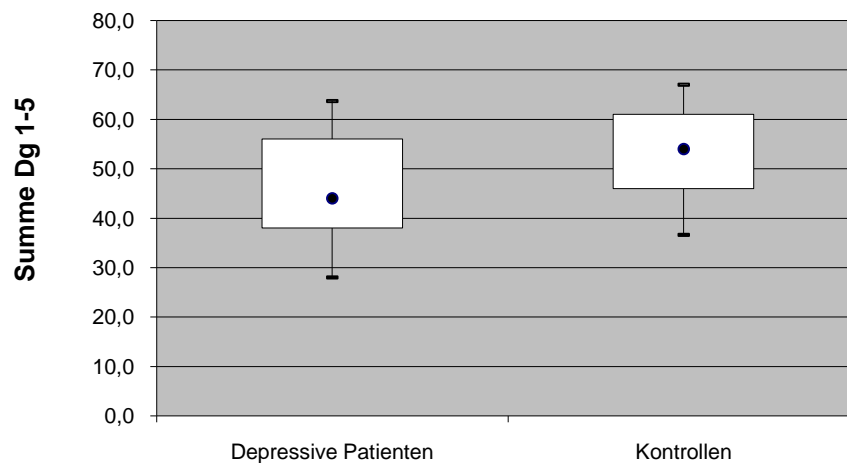


Abb.11: Vergleich der Gesamtlernleistung (Median, 5%-, 25%-, 75%-, 95%-Perzentile; p= 0,014)

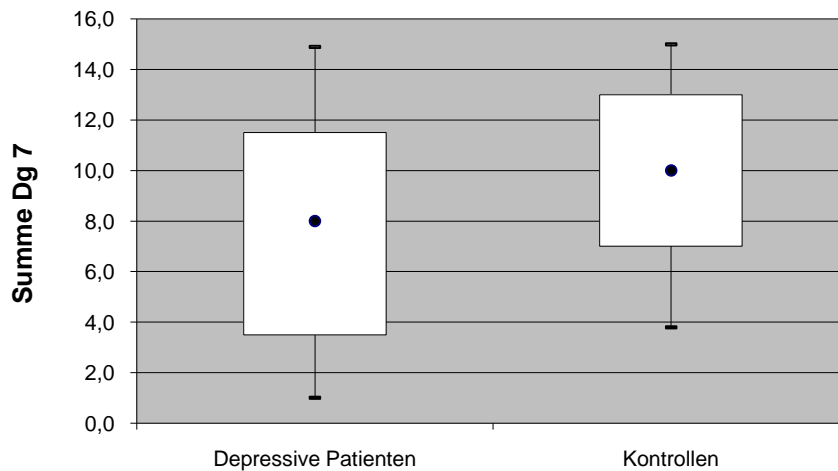


Abb.12: Vergleich der freien Abrufleistung (Median, 5%-, 25%-, 75%-, 95%-Perzentile; $p=0,021$)

Im Wortschatztest erreichte die Kontrollgruppe verglichen mit dem depressiven Patientenkollektiv eine signifikant höhere Punktzahl. Der absolut erreichte Wert betrug bei den Kontrollen im Mittel 32,5 (SA= 2,9; Median= 32), bei den Patienten hingegen 25,5 (SA= 8,7; Median= 27,5; $U= 160,5$; $p= 0,001$; Abb. 13).

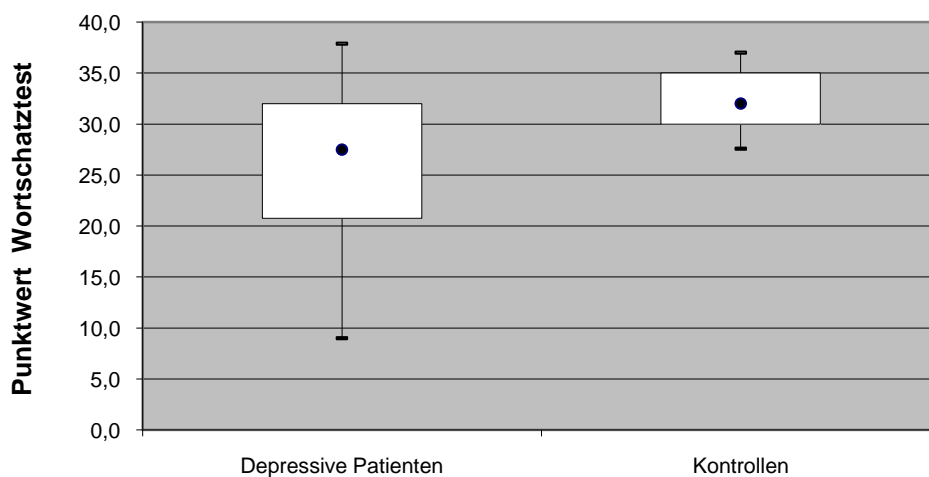


Abb.13: Vergleich des im Wortschatztest erreichten Rohpunktwertes (Median, 5%-, 25%-, 75%-, 95%-Perzentile; $p= 0,001$)

3.4. Atypische Lateralisierung in der fTCD

Bezüglich der Lateralitätsindices ergab sich bei den Patienten, die nach links lateralisierten (15 Personen), ein Mittelwert von $\bar{x} = 3,9$ (SA= 2,2; Median= 3,3). Bei den Patienten mit atypischer Lateralisierung (rechts oder bilateral, 6 Personen) betrug der LI im Mittel -3,1 (SA= 3,2; Median= -3,0; $p = <0,001$; Abb. 14). Der Standardfehler des LI (SEM LI) betrug in beiden Gruppen $\bar{x} = 0,7$ ($SA_{\text{linksdominant}} = 0,4$; $SA_{\text{nicht linksdom.}} = 0,3$; $p = 0,613$; Abb. 15).

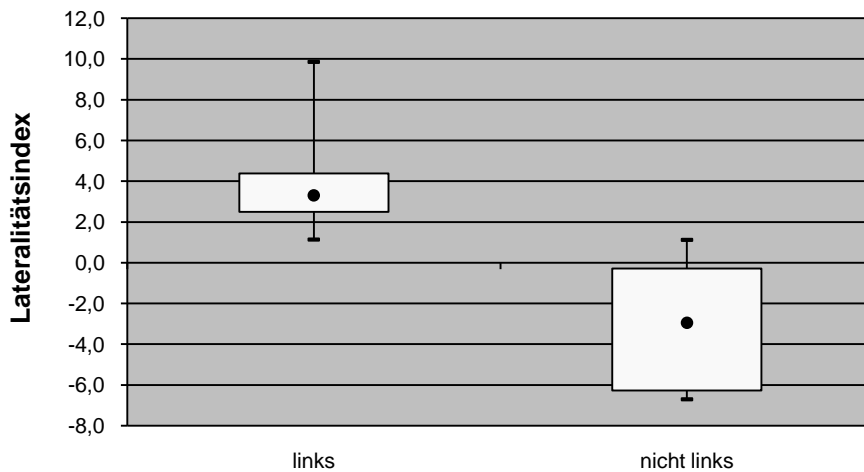


Abb.14: Vergleich des LI bei den Patienten mit nach fTCD typischer und atypisch ausgeprägter Sprachdominanz (Median, 25%- , 75%-Perzentile, Minimum, Maximum; $p = <0,001$)

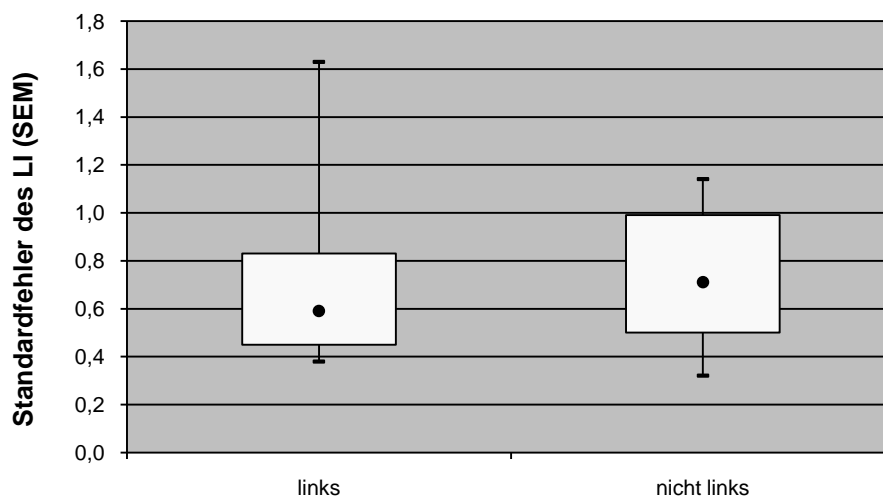


Abb. 15: Vergleich des Standardfehlers des LI bei den Patienten mit nach fTCD typischer und atypisch ausgeprägter Sprachdominanz (Median, 25%- , 75%-Perzentile, Minimum, Maximum; $p = 0,613$)

Die Gruppe mit atypischer Lateralisierung bestand ausschließlich aus Frauen und war signifikant älter ($\bar{x} = 66,0$ Jahre; SA= 12,9; Median= 68,5) als die Gruppe der Patienten mit typisch ausgeprägter Sprachdominanz ($\bar{x} = 49,7$ Jahre; SA= 12,9; Median= 45; männlich= 4 Patienten, weiblich= 11 Patienten; $p = 0,047$; Abb. 16).

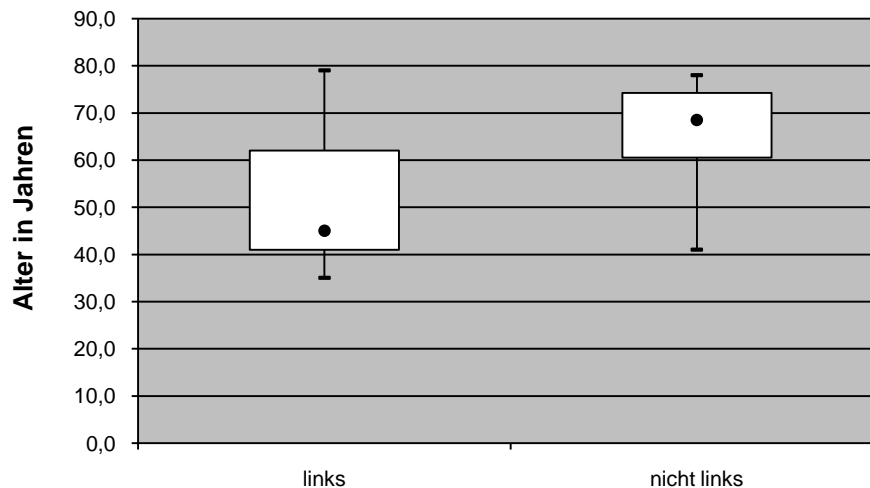


Abb.16: Vergleich des Alters bei den Patienten mit nach fTCD typischer und atypisch ausgeprägter Sprachdominanz (Median, 25%- , 75%-Perzentile, Minimum, Maximum; $p = 0,047$)

Der Lateralitätsquotient des EHI betrug bei allen Patienten mit atypisch ausgeprägter Sprachdominanz 100 (SA= 0,0), bei den übrigen 15 Personen betrug er im Mittel 91,3 (SA= 13,6; $p = 0,117$). Atypische Sprachdominanz in der fTCD war verbunden mit einem rechtsseitig höheren relativen Blutflussanstieg ($\bar{x}_{\text{nicht linksdom.}} = 10,3\%$; $SA_{\text{nicht linksdom.}} = 5,0$ vs. $\bar{x}_{\text{linksdom.}} = 5,6\%$; $SA_{\text{linksdom.}} = 4,0$; $p = 0,051$; Abb. 17) während der Wortgenerierung und einer signifikant geringeren Anzahl an für die Auswertung verwertbarer Epochen ($\bar{x}_{\text{nicht linksdom.}} = 15,6$; $SA_{\text{nicht linksdom.}} = 4,4$ vs. $\bar{x}_{\text{linksdom.}} = 19,1$; $SA_{\text{linksdom.}} = 1,6$; $p = 0,039$; Abb. 18).

Der maximale relative Blutflussanstieg links war nicht signifikant unterschiedlich ($\bar{x}_{\text{linksdom.}} = 9,2$; $SA_{\text{linksdom.}} = 5,9$ vs. $\bar{x}_{\text{nicht linksdom.}} = 7,5$; $SA_{\text{nicht linksdom.}} = 5,5$; $p = 0,558$).

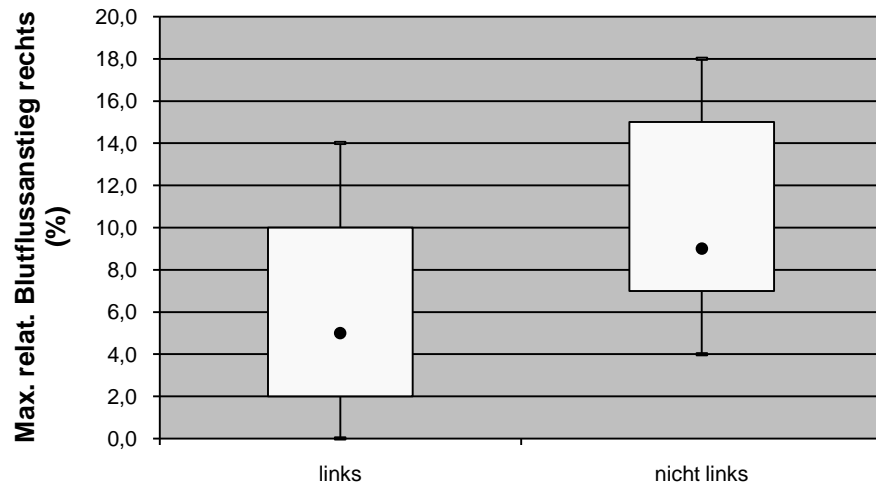


Abb.17: Vergleich des maximalen relativen Blutflussanstiegs rechts bei den Patienten mit nach fTCD typischer und atypisch ausgeprägter Sprachdominanz (Median, 25%- , 75%-Perzentile, Minimum, Maximum; $p=0,051$)

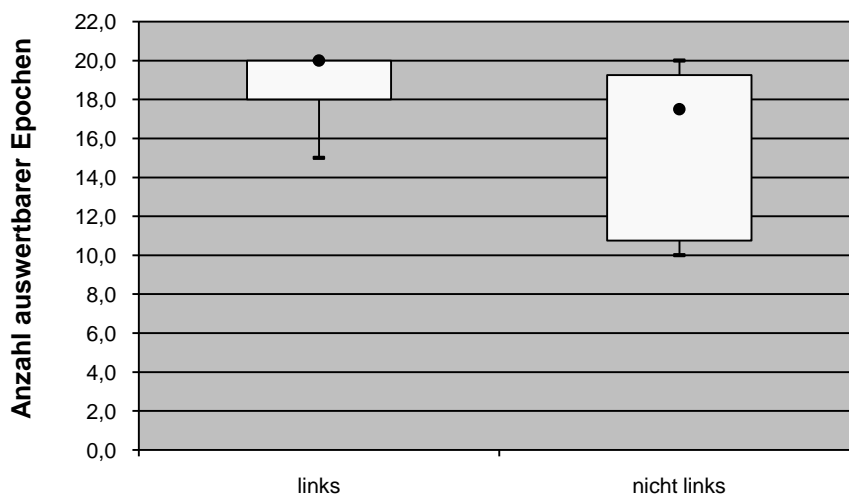


Abb.18: Vergleich der auswertbaren Epochen bei den Patienten mit nach fTCD typischer und atypisch ausgeprägter Sprachdominanz (Median, 25%- , 75%-Perzentile, Minimum, Maximum; $p=0,039$)

Es zeigten sich leichte Vorteile linksseitiger Aktivierung bezüglich der Gesamtlernleistung und der freien Abrufleistung, dies erreichte statistisch jedoch keine Signifikanz (Tab. 3). Des Weiteren wiesen die Patienten mit

atypischer Sprachdominanz ein etwas niedrigeres ($\bar{x} = 23,5$; $SA = 8,7$; Median = 23,0), statistisch jedoch nicht signifikantes, prämorbidestes Intelligenzniveau auf als Patienten mit nach fTCD typischer Sprachdominanz ($\bar{x} = 26,3$; $SA = 8,9$; Median = 28,5; $U = 31,5$; $p = 0,386$).

Tab. 3 Vergleich der Parameter des VLMT bei Patienten mit typischer bzw. atypischer Lateralisierung in der fTCD

Parameter	Patienten mit fTCD- Lateralisierung (SA)		p-Wert ¹
	links	nicht links	
	(n=15)	(n=6)	
VLMT (Summe)	47,4(12,2)	41,3 (7,3)	0,258
VLMT 7	8,1 (4,3)	6,5 (4,1)	0,389
VLMT (5-6)	1,9 (1,8)	2,3 (1,4)	0,551
VLMT (5-7)	3,0 (2,2)	3,3 (2,5)	0,579
VLMT (W-F)	10,7 (4,5)	9,0 (4,9)	0,328
VLMT FP	0,2 (0,4)	0,0 (0,0)	0,248
VLMT INT	0,3 (0,8)	0,5 (0,8)	0,334
VLMT PER	1,3 (1,7)	1,2 (1,9)	0,867

VLMT (Summe): Gesamtlernleistung, VLMT 7: freie Abrufleistung, VLMT (5-6): Vergessensrate nach Distraction, VLMT (5-7): Vergessensrate nach Zeitverzögerung, VLMT (W-F): Wiedererkennen, VLMT FP: Fehlerwert Falsch Positive (kein Patient mit atypischer Lateralisierung wies diesen Fehlerwert auf, VLMT INT: Fehlerwert Interferenzen, VLMT PER: Fehlerwert Perseverationen, p¹: Mann-Whitney-U-Test

Bezüglich des Punktwertes in der MADRS ($\bar{x}_{\text{linksdom.}} = 8,6$; $SA_{\text{linksdom.}} = 5,9$ vs. $\bar{x}_{\text{nicht linksdom.}} = 6,0$; $SA_{\text{nicht linksdom.}} = 4,5$; $U = 35$; $p = 0,433$) ergaben sich, ebenso wie auf Einzelitemebene, keine signifikanten Unterschiede. Auch beim Vergleich der Erkrankungsdauer ($\bar{x}_{\text{linksdom.}} = 16,9$; $SA_{\text{linksdom.}} = 8,3$ vs. $\bar{x}_{\text{nicht linksdom.}} = 16,8$; $SA_{\text{nicht linksdom.}} = 8,9$; $U = 44,5$; $p = 0,969$) sowie der Anzahl der depressiven Episoden ($\bar{x}_{\text{linksdom.}} = 5,6$; $SA_{\text{linksdom.}} = 5,4$ vs. $\bar{x}_{\text{nicht linksdom.}} = 5,8$; $SA_{\text{nicht linksdom.}} = 2,7$; $U = 31,5$; $p = 0,381$) ergab sich kein signifikanter Unterschied und somit kein Anhalt für einen Einfluss auf die Lateralisierung.

Es fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Summe eingenommener psychotroper Medikamente zwischen Patienten mit durch fTCD ermittelter Lateralisierung nach links ($\bar{x}_{\text{linksdom.}} = 1,9$; $SA_{\text{linksdom.}} = 0,9$ vs. $\bar{x}_{\text{nicht linksdom.}} = 2,7$; $SA_{\text{nicht linksdom.}} = 1,6$; $U = 32,5$; $p = 0,307$) beziehungsweise nicht links. Auch bei der Betrachtung einzelner Medikamentengruppen unterschieden sich beide Gruppen nicht signifikant in der Häufigkeit der Einnahme.

3.5. Korrelationen von fTCD-Variablen mit Verbalgedächtnis, Intelligenz und klinischen Charakteristika

Sowohl in der Patienten- als auch in der Kontrollgruppe fand sich kein Einfluss des Alters ($R_{\text{Patienten}} = 0,142$; $p_{\text{Patienten}} = 0,540$; $R_{\text{Kontrollen}} = 0,098$; $p_{\text{Kontrollen}} = 0,574$) oder des Geschlechts ($R_{\text{Patienten}} = 0,240$; $p_{\text{Patienten}} = 0,294$; $R_{\text{Kontrollen}} = -0,025$; $p_{\text{Kontrollen}} = 0,886$) auf die Ausprägung des durch funktionelle transkranielle Dopplersonografie ermittelten LI. Auch zwischen dem LI und der Händigkeit ($R_{\text{Patienten}} = -0,334$; $p_{\text{Patienten}} = 0,138$; $R_{\text{Kontrollen}} = -0,175$; $p_{\text{Kontrollen}} = 0,316$) sowie dem prämorbidem Intelligenzniveau, repräsentiert durch den Rohpunktwert des WST, ergaben sich in beiden Gruppen keine signifikanten Korrelationen ($R_{\text{Patienten}} = 0,083$; $p_{\text{Patienten}} = 0,728$; $R_{\text{Kontrollen}} = -0,095$; $p_{\text{Kontrollen}} = 0,588$).

Zwischen dem Alter der depressiven Patienten und dem maximalen relativen Blutflussanstieg rechts ($R = 0,481$; $p = 0,027$) zeigte sich, ebenso wie zwischen dem Alter der Patienten und atypischer Lateralisierung ($R = 0,465$; $p = 0,034$) eine positive Korrelation. Keine signifikante Korrelation fand sich in der Patientengruppe zwischen dem Alter und dem maximalen Blutflussanstieg links ($R = 0,251$; $p = 0,272$). In der Kontrollgruppe zeigten ältere Probanden signifikant häufiger eine typische Lateralisierung ($R = -0,411$; $p = 0,014$), ein Zusammenhang zwischen Alter und dem maximalen relativen Blutflussanstieg rechts beziehungsweise links fand sich hier nicht ($R_{\text{rechts}} = 0,173$; $p_{\text{rechts}} = 0,321$; $R_{\text{links}} = 0,228$; $p_{\text{links}} = 0,188$).

In der Gruppe der Patienten zeigten Charakteristika wie Erkrankungsdauer ($R = -0,038$; $p = 0,869$), Anzahl der Episoden

($R = -0,341$; $p = 0,141$) und Punktwert in der MADRS ($R = 0,279$; $p = 0,221$) keinen messbaren Einfluss auf die Lateralisierung in der fTCD. Patienten, die zum Zeitpunkt der Untersuchung atypische Antidepressiva einnahmen, zeigten einen höheren rechtsseitigen maximalen relativen Blutflussanstieg ($R = 0,514$; $p = 0,017$). Andere eingenommene Medikamente zeigten diesbezüglich keine signifikanten Zusammenhänge.

Die gefundenen negativen Korrelationen zwischen Alter und der Gesamtlernleistung (Abb. 19) sowie der Wiedererkennensleistung (Abb. 20) spiegeln das schlechtere Abschneiden älterer Patienten bei den relevanten Variablen des VLMT wieder.

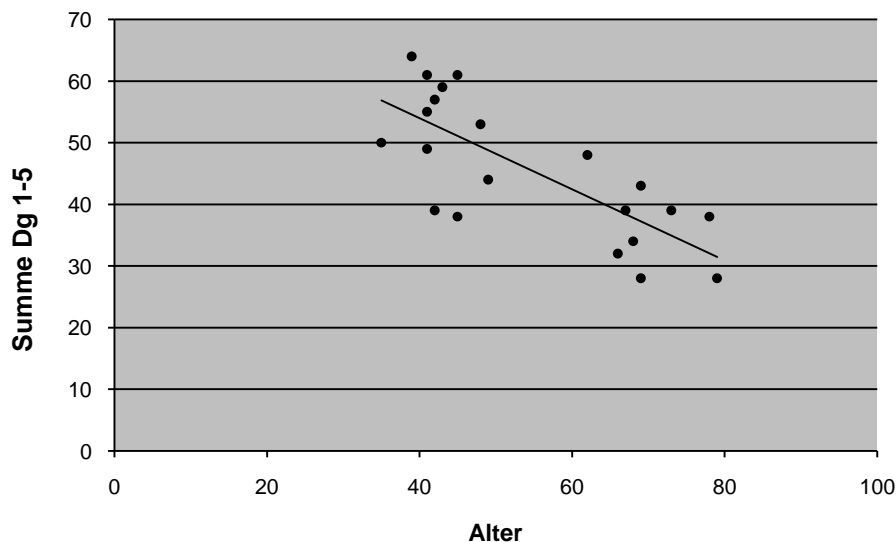


Abb.19: Korrelation zwischen dem Alter und der Gesamtlernleistung im VLMT in der Gruppe der depressiven Patienten ($R = -0,748$, $p = <0,001$)

Ergänzend hierzu zeigten ältere Patienten schlechtere Leistungen beim freien Abruf der Lernliste ($R = -0,653$; $p = 0,001$) und in der Vergessensrate nach Verzögerung ($R = 0,435$; $p = 0,049$). Ebenso wiesen sie einen höheren Wert an Interferenzen ($R = 0,549$; $p = 0,010$) auf, falsch-positive Wörter nannten sie jedoch weniger ($R = -0,462$; $p = 0,035$). In der Kontrollgruppe zeigte sich lediglich bei der freien Abrufleistung ($R = -0,042$; $p = 0,812$) die gleiche Tendenz, statistische Signifikanz erreichte dies jedoch nicht.

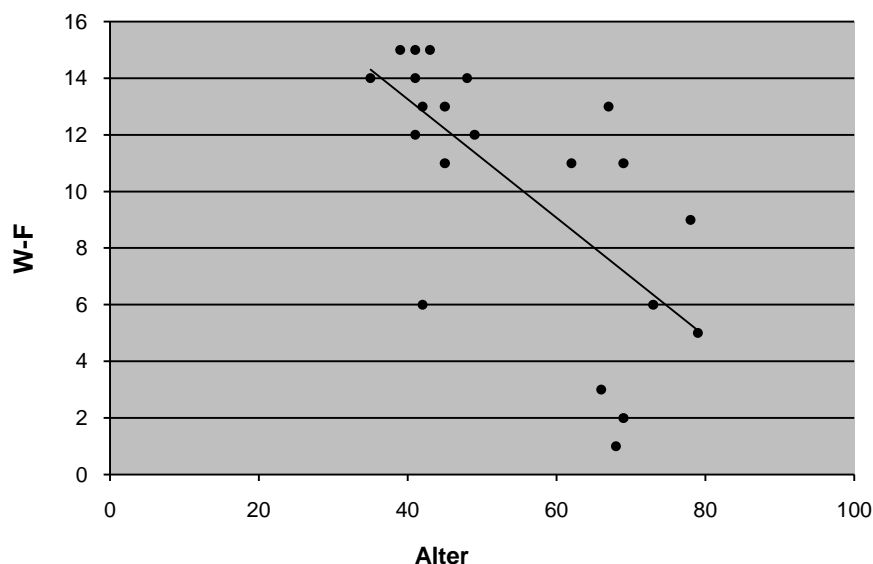


Abb.20: Korrelation zwischen dem Alter und der Wiedererkennensleistung im VLMT in der Gruppe der depressiven Patienten ($R = -0,725$, $p = <0,001$)

Mit dem Schweregrad der vorhandenen Arteriosklerose nahm die erbrachte Leistung im VLMT ab. Ebenso zeigten Patienten mit arterieller Hypertonie oder Hypercholesterinämie in der Anamnese signifikant geringere Leistungen in einzelnen Unterpunkten des VLMT (Tab. 4).

Tab. 4 Korrelationen zwischen Gefäßrisikofaktoren und aussagekräftigen Variablen des VLMT

Gefäßrisikofaktoren	VLMT Summe	VLMT 7	Dg 5-7	W-F	VLMT INT
Arteriosklerose	$R = -0,826$ $p = <0,001$	$R = -0,760$ $p = <0,001$	$R = 0,511$ $p = 0,021$	$R = -0,763$ $p = <0,001$	$R = 0,351$ $p = 0,129$
Hypertonie	$R = -0,523$ $p = 0,015$	$R = -0,525$ $p = 0,015$	$R = 0,479$ $p = 0,028$	$R = -0,560$ $p = 0,008$	$R = 0,521$ $p = 0,015$
Nikotinabusus	$R = 0,497$ $p = 0,022$	$R = 0,341$ $p = 0,130$	$R = -0,248$ $p = 0,278$	$R = 0,490$ $p = 0,024$	$R = -0,305$ $p = 0,179$
Hypercholesterinämie	$R = -0,410$ $p = 0,065$	$R = -0,481$ $p = 0,027$	$R = 0,408$ $p = 0,066$	$R = -0,385$ $p = 0,085$	$R = 0,216$ $p = 0,347$

VLMT (Summe): Gesamtlernleistung, VLMT 7: freie Abrufleistung, VLMT (5-7): Vergessensrate nach Zeitverzögerung, VLMT (W-F): Wiedererkennen, VLMT INT: Fehlerwert Interferenzen, p: Spearman-Rang-Korrelation

Demgegenüber beeinflusste das Rauchen die im VLMT erbrachten Leistungen nicht negativ. Zwischen den erfragten Risikofaktoren Diabetes mellitus und Vorhandensein von familiärer Belastung und den einzelnen Variablen des VLMT fanden sich keine signifikanten Korrelationen.

Bezüglich des Einflusses psychotroper Medikamente auf die Leistung im VLMT fiel eine hoch positive Korrelation zwischen der Einnahme von SSRI mit den Unterpunkten VLMT Summe ($R= 0,581$; $p= 0,006$), VLMT 7 ($R= 0,575$; $p= 0,006$), W-F ($R= 0,639$; $p= 0,002$) und VLMT Perseverationen ($R= 0,571$; $p= 0,007$) auf. Negativ korrelierte die SSRI-Einnahme mit Durchgang 5-7 ($R= -0,550$; $p= 0,010$). Die anderen von den Patienten eingenommenen Psychopharmaka zeigten keine signifikanten Korrelationen mit den VLMT-Variablen.

4. Diskussion

Ziel dieser Studie war es, mit Hilfe der funktionellen transkraniellen Dopplersonografie Informationen bezüglich des Auftretens von linkshemisphärischer Sprachdominanz sowie Fähigkeiten des Verbalgedächtnisses bei depressiven Patienten zu erhalten. Infolgedessen wäre es möglich, Rückschlüsse über linkstemporale krankheitsbedingte Veränderungen des Gehirns zu erhalten.

Hierzu wurde eine Gruppe, bestehend aus 21 Patienten mit chronischer depressiver Erkrankung, mit 35 Probanden ohne psychiatrische oder andere schwerwiegende neurologische Erkrankung verglichen. Lediglich hinsichtlich der Geschlechterverteilung, nicht jedoch in den für die Ausprägung der Sprachlateralisierung laut Literatur wichtigen Merkmalen wie Händigkeit und Alter (s.o.), zeigten sich Unterschiede, so dass bezüglich der in dieser Studie gefundenen Ergebnisse von einer guten Vergleichbarkeit ausgegangen werden kann.

Als Hauptergebnis dieser Untersuchung fand sich bei dem depressiven Patientenkollektiv im Gegensatz zu den gesunden Kontrollpersonen ein signifikant höherer Anteil an atypischer Lateralisierung während der Durchführung des Wortgenerierungsparadigmas. Des Weiteren wiesen die depressiven Patienten in dieser Studie sowohl links- als auch rechtsseitig einen geringeren maximalen relativen Blutflussanstieg als die Kontrollgruppe auf, so dass im Folgenden vornehmlich diskutiert werden muss, ob diese Ergebnisse auf strukturelle Pathologien des Temporallappens zurückzuführen sind oder aber andere, eventuell krankheitsbedingte Einflussfaktoren, hierfür ursächlich sind.

Ein korrelativer Zusammenhang zwischen dem durch fTCD ermittelten LI und krankheitsrelevanten Variablen wie MADRS-Score, Erkrankungsdauer, Episodenzahl oder Medikamenten zeigte sich nicht.

Bezüglich des Verbalgedächtnisses fand sich bei den depressiven Patienten gegenüber der Kontrollgruppe eine geringere Gesamtlernleistung und ein schlechteres Abschneiden bei der freien Abrufleistung, jedoch keine erhöhte Vergessensrate nach Distraction und Zeitverzögerung sowie keine geringere Wiedererkennensleistung. Es

zeigten sich leichte Vorteile linksseitiger Lateralisierung hinsichtlich der Gesamtlernleistung und ebenfalls bei der freien Abrufleistung im VLMT.

4.1. Funktionelle transkraniale Dopplersonografie

4.1.1. Allgemeines

Bei fünf Patienten (19,2%) konnte die fTCD-Untersuchung aufgrund eines fehlenden temporalen Schallfensters nicht durchgeführt werden. Bisherige Studien erbrachten diesbezüglich Werte zwischen 3% (Knecht et al., 2000) und 21% (Knecht et al., 1998a), so dass der in dieser Studie erzielte Wert im oberen Bereich des zu erwartenden Intervalls liegt. Die Patienten ohne adäquates temporales Schallfenster waren weiblich und im Mittel 72,2 Jahre alt. Der Altersdurchschnitt der Patienten, die sich mit fTCD untersuchen ließen, lag hingegen bei 54,4 Jahren. Alter und Geschlecht sind demzufolge als Einflussfaktoren bezüglich der Qualität des temporalen Schallfensters zu vermuten. Vielfach wurde in der Literatur der Einfluss der Dicke sowie der Textur des temporalen Schädelknochens auf die Qualität des Schallfensters untersucht (Kollar et al., 2004; Jarquin-Valdivia et al., 2004; Kwon et al., 2006; Wijnhoud et al., 2008). Kwon et al. (2006) beschrieben in einer Untersuchung an 92 Schlaganfall-Patienten neben einem negativen Einfluss der Dicke und einer inhomogenen Knochenstruktur auf die Qualität des temporalen Schallfensters auch einen hochsignifikanten korrelativen Zusammenhang zwischen Alter, Geschlecht, Hypercholesterinämie und einem nicht vorhandenen temporalen Schallfenster. Wijnhoud et al. (2008) fanden ebenfalls eine höhere Rate an nicht vorhandenen temporalen Schallfenstern bei Frauen über 50 Jahren gegenüber gleichaltrigen Männern und beschrieben dies als Folge der bei Frauen stärker abnehmenden Dichte des temporalen Schädelknochens.

4.1.2. Lateralisierung

Die depressiven Patienten zeigten im Wortgenerierungsparadigma gegenüber der Kontrollgruppe häufiger eine atypische Lateralisierung für Sprache. Dies könnte die Hypothese unterstützen, dass die Major Depression mit einer linkstemporalen Funktionsstörung einhergeht. Ein Einfluss der Schwere der Erkrankung beziehungsweise ihrer Dauer auf den Lateralitätsindex ließ sich allerdings nicht darstellen.

Wurden auch bis jetzt nur vereinzelt Studien zur Sprachdominanz bei an Depression erkrankten Patienten durchgeführt, so ist die Möglichkeit eines Sprachshifts infolge chronischer Pathologika des Temporallappens in der Literatur gut belegt. Insbesondere bezüglich der Temporallappenepilepsie finden sich zahlreiche Studien (s.o.), aber auch bei Erkrankungen aus dem psychiatrischen Formenkreis mit vor allem linkstemporal lokalisierten Auffälligkeiten, wie beispielsweise der Schizophrenie, fanden sich Hinweise auf eine herabgesetzte Asymmetrie der Hemisphären. Diese zeigten sich hier sowohl strukturell anhand einer Verschmälerung des linken Planum temporale (McCarley, 1999) als auch funktionell bezüglich Spracherkennung und verbaler Assoziation (Kwon et al., 1999; Dollfus, 2005). Auch Crow (1997) beschrieb als Charakteristikum der schizophrenen Erkrankung eine geringer ausgeprägte anatomische und funktionelle Asymmetrie des Gehirns.

Zu diskutieren bleibt, ob die bei diesen Erkrankungen und in der vorliegenden Studie auch bei der depressiven Erkrankung signifikant häufiger auftretende atypische Dominanz für Sprache wie bei Thivard et al. (2005) oder Vargha-Khadem et al. (1985) als Kompensationsmechanismus bzw. laut Helmstaedter et al. (1997) als Sprachshift zu bewerten ist oder aber im Umkehrschluss eine genetisch schwach ausgeprägte Sprachlateralisierung bzw. eine grundlegend rechts- oder bihemisphärisch ausgeprägte Dominanz für Sprache mit einem höheren Risiko für das Auftreten psychiatrischer bzw. neurologischer Erkrankungen einhergeht. Letzteres kann ebenfalls aufgrund der temporalen Lokalisation der Sprachfunktion einen Hinweis auf eine temporale Beteiligung in der Ätiopathogenese der depressiven

Erkrankung geben. Insbesondere im Bereich der Schizophrenieforschung finden sich zahlreiche Studien, die eine fehlgeschlagene Entwicklung der hemisphärischen Asymmetrie, vor allem in Bereichen des Gehirns, die für die Sprachfunktion zuständig sind, als mögliche Ursache für die Entwicklung einer Schizophrenie ansehen. Die Ätiopathogenese der Schizophrenie als auch bipolarer Störungen wird hier als Fehlentwicklung genetischer Komponenten beschrieben, welche die Entwicklung der zerebralen anatomischen aber auch der funktionellen Asymmetrie kontrollieren, so dass es hierdurch zu einer Prädisposition bezüglich der Entwicklung einer Schizophrenie kommt (Crow et al., 1989; 1996; Klar, A.J., 1999). Besonderes Augenmerk legt Crow (1997) hierbei auf die fehlende Asymmetrie von charakteristischerweise linkshemisphärisch lokalisierten Arealen des Gehirns, die für die phonologische Sprachfunktionen zuständig sind. Ausgehend von dieser Annahme wird das Auftreten typischer Symptome der Schizophrenie, wie akustische Halluzinationen oder Wahnvorstellungen, erklärt (Angrilli et al., 2009). Andere Autoren beschreiben die herabgesetzte Lateralisierung für Sprache bei Schizophrenie als Folge einer fehlenden Inhibierung der rechten Hemisphäre (Sommer et al., 2001).

Die Übersichtsarbeit von Holland et al. (2007) beschreibt, dass eine Umstrukturierung des Sprachzentrums bei Kindern mit frühen Hirnläsionen wahrscheinlicher ist als bei Jugendlichen oder Erwachsenen, die zu einem späteren Zeitpunkt eine Schädigung des Gehirns erleiden. Die prägnanteste Verschiebung des Lateralitätsindex zur rechten Hemisphäre wurde hierbei durch die frühesten und schwersten Schädigungen der linken Hemisphäre hervorgerufen (Jacola et al., 2006; Tillema et al., 2008). Im Kontext der Epilepsieforschung deuten Helmstaedter et al. (1997) das signifikant häufigere Auftreten atypischer Sprachlateralisation bei Patienten mit fokaler linksseitiger Epilepsie als Folge eines Sprachshifts, ausgelöst durch frühe linkshemisphärische Epilepsiefoci beziehungsweise Läsionen.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie weisen aufgrund des fehlenden Einflusses der Dauer und Schwere der depressiven Erkrankung auf die Ausprägung des LI darauf hin, dass es, ähnlich wie für die Schizophrenie

bereits beschrieben, durch eine fehlerhafte Hemisphärenasymmetrie zu einer Prädisposition hinsichtlich der Entwicklung einer depressiven Erkrankung kommt. Ergänzend müssen in diesem Kontext insbesondere auch krankheitsbedingte Ursachen als einflussnehmende Faktoren auf die Lateralisierung geprüft werden.

Grundlegend bleibt hinsichtlich der Bewertung des Ergebnisses der vorliegenden Studie zu beachten, dass die Temporallappenepilepsie aber auch die Schizophrenie nach bisherigem Kenntnisstand eindeutiger temporal lokalisiert sind, wohingegen bei der Depression nach derzeitigem Stand der Forschung auch eine nennenswerte frontale Beteiligung im Krankheitsprozess zu sehen ist (Henriques et Davidson, 1997; Koles et al., 1994; Kwon et al., 1996).

4.1.3. Einflussfaktoren auf die Lateralisierung

Allgemeine Einflussfaktoren

Um den bekannten Effekt der Händigkeit auf die Lateralisierung von Sprache auszuschließen (Knecht et al., 2000; Springer et al. 1999; Penfield und Jasper, 1954) wurden in diese Studie ausschließlich Patienten mit nach dem EHI ermittelter eindeutiger Rechtshändigkeit eingeschlossen. Es zeigte sich hier auch innerhalb der Abstufungen in den Ausprägungen der Rechtshändigkeit kein signifikanter Einfluss auf den LI. Als weiterer, bereits in der Literatur beschriebener, Einflussfaktor auf die Lateralisierung findet sich auch in der vorliegenden Studie das Alter. Die Gruppe der Patienten, die atypisch lateralisierten, war signifikant älter als diejenige mit typischer Lateralisierung. In der Kontrollgruppe zeigte sich dieser Effekt jedoch nicht – hier fand sich bei älteren Personen signifikant häufiger eine typische Lateralisierung in der fTCD. Springer et al. (1999) beschrieben eine eher symmetrisch ausgeprägte Sprachdominanz bei älteren Personen, Dorst et al. (2008) fanden eine negative Korrelation zwischen dem Alter und dem Lateralitätsindex, ebenfalls ermittelt durch ein Wortgenerierungsparadigma in der fTCD. In beiden Studien blieb der gefundene Effekt jedoch klein.

Ebenfalls bewertet werden muss der Einfluss des Geschlechts auf die Ausprägung des LI. In der Gruppe mit atypischer Lateralisierung befanden sich ausschließlich Frauen. Da in der aktuellen Studie der Anteil an Frauen mit 17 gegenüber 4 Männern jedoch sehr hoch war, bleibt die Aussagekraft der erhobenen Daten bezüglich des Einflusses des Geschlechts gering. Zahlreiche bislang durchgeführte Studien zeigten keinen Zusammenhang zwischen Geschlecht und Lateralisierung in Wortgenerierungsparadigmen (Knecht et al., 2000; Pujol et al., 1999; Springer et al., 1999; Rihs et al., 1999).

Krankheitsspezifische Einflussfaktoren

Besonderes Augenmerk muss in der Diskussion der Ergebnisse auf eventuell krankheitsbedingte einflussnehmende Faktoren gelegt werden. Von großer Bedeutung ist also die Frage, ob es durch bei depressiven Patienten gehäuft auftretende neuropsychologische Beeinträchtigungen zu einem Einfluss auf die Aussagefähigkeit beziehungsweise die Ausprägung des LI kommt. Diesbezüglich sind insbesondere Emotionen wie Angst, Nervosität und Unruhe, aber auch Konzentrationsschwierigkeiten und Aufmerksamkeitsdefizite zu nennen. Nach den Ergebnissen der Emotionsforschung sind insbesondere die zentralen Amygdala-Kerne und der Hippokampus anatomische Korrelate von Emotionen wie Angst und Anspannung, so dass eine übermäßige Ausprägung dieser Emotionen während der Durchführung der funktionellen transkraniellen Dopplersonografie das Ergebnis der Untersuchung durch eine zusätzliche Aktivierung nicht-sprachrelevanter Hirnareale verschleiert haben könnte (Wager et al., 2003). Durch die ausführlichen Erklärungen den Versuchsablauf betreffend sowie mehrerer Übungsdurchgänge wurde in der vorliegenden Studie versucht, dem entgegenzuwirken. Während der Durchführung der Versuche gaben die Patienten keine durch die Untersuchungssituation bedingte Anspannung an. Auch beim Gruppenvergleich ergaben sich zwischen den Patienten mit typischer gegenüber den Patienten mit atypischer Lateralisierung bezüglich der in der MADRS enthaltenen Ausprägung der Einzelitems, wie

beispielsweise innerer Anspannung, keine signifikanten Unterschiede, so dass in unserer Studie kein Einfluss dieser Emotionen wahrscheinlich ist. Bezüglich der bei depressiven Personen vermehrt auftretenden Beeinträchtigung von Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsleistungen gibt es in der Literatur widersprüchliche Angaben. Einige Autoren kommen zu dem Ergebnis, dass Gedächtnisdefizite erst unter hohen Anforderungen auftreten (Brand et al., 1992), andere zeigen, dass bei Depression gedächtnis- und auch aufmerksamkeitsbezogene Funktionen des Arbeitsgedächtnisses beeinträchtigt sind (Pelosi et al., 2000). In einer Metaanalyse aller methodisch ausgereiften Studien seit 1975 zur Untersuchung neuropsychologischer Defizite depressiver Patienten fand Veiel (1997) nur einen sehr kleinen Unterschied zwischen gesunden Kontrollpersonen und depressiven Patienten in der Aufmerksamkeits- und Konzentrationsleistung.

Dem Problem der Aufmerksamkeitsstörung wurde im Versuchsdesign durch die Sprechphase (2.4.) in der Funktion einer Compliancekontrolle entgegengewirkt.

In früheren Studien zeigte sich bei Wiederholung der fTCD-Untersuchungen mit derselben Person sowie desselben Wortgenerierungsparadigmas bezüglich der jeweils erhaltenen LIs kein signifikanter Unterschied. Annahmen, dass durch die Wiederholung eine Abweichung des erhaltenen LI bedingt durch eine aufgrund des Gewöhnungseffekts herabgesetzte Aufmerksamkeit erfolgen könnte, bestätigten sich nicht. Die Stabilität des LI erklärt sich laut den Autoren hierbei aus dem Vorhandensein eines Deckeneffekts. Demzufolge wird durch eine moderate Anstrengung bereits der maximale Blutflussanstieg erreicht, so dass auch durch verstärkte Bemühungen keine weitere Blutflusssteigerung erfolgen kann (Knecht et al., 1998b). Eventuell auftretende globale Unterschiede der Durchblutung zeigen generell keine Auswirkung auf den LI, da bei der Datenanalyse die Differenz zwischen den relativen Blutflussgeschwindigkeitsveränderungen der linken und rechten MCA gebildet wird (Deppe et al., 2004).

Eine Beeinträchtigung exekutiver Funktionen, zu der kognitive Flexibilität, Reaktionsinhibition und Problemlösung gehören, ist bei depressiven

Patienten sehr konsistent nachgewiesen worden. Insbesondere im Bereich der kognitiven Flexibilität oder auch Fluency-Leistung kommt es bei depressiven Patienten zu Einbußen (Schatzberg et al., 2000; Gualtieri et al., 2006). Unter kognitiver Flexibilität versteht man die Fähigkeit, Denk- und Verhaltensprozesse unter Einbeziehung von Wahrnehmungen oder Situationsanforderungen umzustellen. Überprüft werden diese Fähigkeiten unter anderem durch Tests zur Wortflüssigkeit (Lautenbacher und Gauggel, 2003). Auch Veiel (1997) bestätigte in seiner Metaanalyse eine vorrangig vorhandene Einschränkung der kognitiven Flexibilität und der Handlungskontrolle. Untersuchungen mit Patienten, deren depressive Erkrankung sich in Remission befand, fanden ebenfalls Einbußen bei den exekutiven Funktionen (Gruber et al., 2007; Reppermund et al., 2009), insbesondere bei der Wortflüssigkeit aber auch im Verbalgedächtnis (Reischies und Neu, 2000; Neu et al., 2005; Nakano et al., 2008). Paelecke-Habermann et al. (2005) beschrieben eine positive Korrelation zwischen der Beeinträchtigung im Bereich exekutiver Funktionen und dem Schweregrad der depressiven Erkrankung, Nakano et al. (2008) fanden ergänzend eine stärkere exekutive Dysfunktion bei älteren depressiven Patienten im Vergleich zu jüngeren und sehen dies als Hinweis auf einen möglichen Einfluss vaskulärer Läsionen.

Im Kontext der vorliegenden Studie stellt sich vor diesem Hintergrund die Frage, ob der durch ein Wortgenerierungsparadigma erhaltene LI bei depressiven Patienten aufgrund deren Einschränkung der exekutiven Funktionen in seiner Ausprägung beeinflusst ist. In der Literatur finden sich nur wenige Hinweise bezüglich dieser Problemstellung. In einer Studie mit 60 an unilateraler Temporallappenepilepsie erkrankten Patienten, fand sich allerdings kein Einfluss der Wortflüssigkeit sowie auch des Intelligenzquotienten auf den durch funktionelle transkranielle Dopplersonografie erhaltenen LI (Haag et al., 2010). Dräger et al. untersuchten 2004 in einer MRT-Studie an gesunden Personen, inwiefern sich eine Erschwernis der Wortgenerierung durch Selektion der angebotenen Anfangsbuchstaben auf die Aktivierung des Gehirns auswirkt. Hierbei zeigte sich auch bei erhöhtem Schwierigkeitsgrad durch Buchstaben mit geringen Wortbildungsmöglichkeiten kein Einfluss auf die

Lateralisierung der sprachassoziierten Areale des Gehirns. Außerdem ließ sich weder in der dominanten noch in der subdominanten Hemisphäre eine signifikante zusätzliche Aktivierung sprachrelevanter Regionen nachweisen. Lediglich im rechten posterioren parietalen Kortex fand sich eine additive Aktivierung, die die Autoren in Verbindung mit der anhaltenden Aufmerksamkeit beziehungsweise exekutiven Kontrolle bringen (Dräger et al., 2004). Auch frühere Studien konnten keine aufgabenabhängigen Veränderungen der Durchblutung sprachrelevanter Areale im Versorgungsgebiet der ACM nachweisen. Insbesondere fand sich keine verstärkte Aktivierung der subdominanten Hemisphäre (Dräger und Knecht, 2002).

Laut Studienlage lässt sich demzufolge derzeit nicht davon ausgehen, dass eine Beeinträchtigung der exekutiven Funktionen oder aber auch eine eventuell durch die Erkrankung bedingte höhere Anstrengung bei der Durchführung der fTCD-Untersuchung ursächlich für den signifikant höheren Anteil an atypischer Lateralisierung bei den depressiven Patienten im Vergleich zum Kontrollkollektiv sind.

4.2. Maximaler relativer Blutflussanstieg

Die Gruppe der depressiven Patienten zeigte bezüglich des maximalen relativen Blutflussanstiegs in der fTCD sowohl rechts als auch links signifikant geringere Werte als die Kontrollgruppe.

Ursächlich annehmbar hierfür wäre eine eventuell krankheitsbedingte geringere Motivation bei der Testdurchführung und hiermit verbunden eine generell geringere kognitive Aktivierung resultierend in einem geringeren maximalen relativen Blutflussanstieg. Allerdings war seitens der Untersucher kein Defizit bezüglich der Motivation bemerkbar, eher zeigten sich die Patienten während der fTCD sehr interessiert und bemüht möglichst viele Wörter zu generieren. Des Weiteren wurden keine Patienten untersucht, die sich im akuten Schub der Erkrankung befanden. Fitzgerald et al. (2008) beschrieben eine erhöhte zerebrale Aktivität depressiver Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen bei der

Durchführung gleicher kognitiver Aufgaben. Allerdings fanden sich hier zusätzlich aktivierte Areale vor allem präfrontal.

Da sich Patienten- und Kontrollkollektiv hinsichtlich der Altersverteilung nicht signifikant unterschieden, kommt der alleinige Einflussfaktor Alter hier wahrscheinlich nicht ursächlich zum Tragen. Jedoch zeigten sich bezüglich vaskulärer Risikofaktoren, im Einzelnen bei der familiären Belastung und der Hypercholesterinämie mit der jeweiligen negativen Auswirkung auf die zerebrovaskuläre Reaktivität (Neu et al., 2004), signifikant höhere Ausprägungen in der Gruppe der depressiven Patienten. Hinsichtlich der durch Duplexsonografie festgestellten arteriosklerotischen Gefäßveränderungen ergab sich allerdings kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten- und Kontrollkollektiv, so dass insgesamt die Beurteilung des Einflusses vaskulärer Risikofaktoren auf die Blutflussveränderungen in der vorliegenden Studie nur eingeschränkt möglich ist. Insbesondere da die Erhebung der Daten zu den Gefäßrisikofaktoren lediglich anamnestisch erfolgte.

Neben allgemeinen Risikofaktoren wie Nikotinabusus, Diabetes, Hypercholesterinämie oder Hypertonie wird in der Literatur im Zusammenhang mit der Schlaganfallforschung auch das Vorhandensein von depressiven Symptomen als isolierter Risikofaktor für das Erleiden eines Schlaganfalls gesehen (Everson et al., 1998; Jonas et al., 2000; Larson et al., 2001). Auch Neu et al. (2004) beschreiben eine verminderte zerebrovaskuläre Reaktivität bei Patienten mit Major Depression. Allerdings wurde in dieser Studie Rauchen als Störvariable nicht ausgeschlossen und es zeigte sich eine gewisse Heterogenität innerhalb der Gruppe der depressiven Patienten. Einige zeigten eine normale zerebrovaskuläre Reaktivität und einige zeigten diesbezüglich Einschränkungen, so dass zu vermuten ist, dass innerhalb der Gruppe der depressiven Patienten eine noch genauer zu spezifizierende Untergruppe mit verminderter Reaktivität existiert (Neu et al., 2004). Im Gegensatz zu der vorliegenden Studie litten die Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung an einer akuten depressiven Episode, so dass hier, auch im Hinblick auf das Verständnis der Pathophysiologie der depressiven Erkrankung, von Interesse wäre, inwiefern sich die zerebrovaskuläre

Reaktivität im Status der Remission verändert. Des Weiteren sind noch Folgestudien notwendig, die den Einfluss psychotroper Medikamente und hier insbesondere auch neuer Antidepressiva, wie beispielsweise SSRI, auf die Gefäßreagibilität untersuchen. Bereits bekannt ist eine Reduktion des zerebralen Blutvolumens unter dem Einfluss von Hypnotika, Benzodiazepinen und Opioiden (Werner, 1995). In der vorliegenden Studie standen alle zum depressiven Patientenkollektiv gehörenden Personen unter dem Einfluss mindestens eines psychotrop wirkenden Medikaments. In der Untersuchung von Neu et al. (2004) waren zwar alle Teilnehmer zum Zeitpunkt der Untersuchung ohne Medikation, jedoch nahmen einige Patienten bis drei Tage vor der Untersuchung noch Psychopharmaka ein, so dass auch hier ein möglicher Einfluss der Medikamente nicht ausgeschlossen werden kann.

4.3. Verbalgedächtnis und Wortschatz-Intelligenztest

4.3.1. Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest

Die mesialen Anteile temporo-limbischer Strukturen, wie beispielsweise der Hippokampus und assoziierte kortikale Anteile, spielen im Ablauf von Gedächtnisprozessen eine entscheidende Rolle.

So zeigten in der Vergangenheit zahlreiche Studien, dass linkstemporale Funktionsstörungen oder Läsionen mit verbalen Gedächtnisdefiziten einhergehen (Jones-Gotman et al., 1993; Hermann et al., 1997).

Getestet wurden diese Defizite unter anderem anhand des Verbalen Lern- und Merkfähigkeitstests. Hier zeigten Patienten mit links- oder bitemporalen Epilepsien Defizite im Bereich der Langzeitkonsolidierung (Dg 6), bei der verzögerten freien Abrufleistung (Dg 7), der Wiedererkennungslleistung (W-F) sowie dem Verlust nach zeitlicher Verzögerung (Dg 5-Dg 7). Die Herausgeber des Testmanuals erklären die vorrangige Beeinträchtigung der Langzeitkomponenten durch die Mitbeteiligung mesialer Strukturen des Hippokampus/Parahippokampus bei temporalen Schädigungen. Demgegenüber gebe die

Gesamtlernleistung am ehesten die kortikale Schädigung beziehungsweise Funktionsstörung wieder (Helmstaedter und Elger, 1996; Helmstaedter et al., 1997). Besonders sensitiv ist der VLMT gegenüber linkstemporalen Schädigungen (Helmstaedter, Lendt, Lux, 2001).

In der vorliegenden Untersuchung zeigte das Patientenkollektiv im Vergleich zur Kontrollgruppe ein signifikant schlechteres Abschneiden bei der freien Abrufleistung und der Gesamtlernleistung. In den anderen bereits angesprochenen aussagekräftigen Unterpunkten des VLMT, wie der Vergessensrate nach Distraction oder Zeitverzögerung oder auch der Wiedererkennensleistung, fanden sich demgegenüber keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten- und Kontrollgruppe. Insofern werden die bei depressiven Erkrankungen bereits bekannten Einschränkungen im Verbalgedächtnis hier lediglich in Teilen bestätigt. Bezüglich der Gesamtlernleistung und der freien Abrufleistung zeigten sich leichte Vorteile linksseitiger Aktivierung, dies erreichte jedoch keine statistische Signifikanz.

Insbesondere das signifikant schlechtere Abschneiden der Patienten bei der freien Abrufleistung kann als Hinweis auf die Beteiligung linkstemporaler Strukturen in der Ätiopathogenese der Depression gewertet werden. Jedoch zeigte sich in vorhergehenden Studien bei Patienten mit depressiver Symptomatik ein schlechteres Abschneiden in allen Parametern des VLMT außer im ersten Lerndurchgang (Helmstaedter, Lendt, Lux, 2001). Für die Langzeitkomponenten des Tests ließ sich ein linearer Zusammenhang zwischen dem Grad der Depression und der verbalen Lern- und Gedächtnisleistung erkennen, was die Autoren als möglichen Hinweis auf eine Beteiligung mesialer Strukturen bei der depressiven Erkrankung sehen (Helmstaedter, Lendt, Lux, 2001). Minderungen der Gesamtlernleistung, wie sie auch in der vorliegenden Studie zu finden sind, können wiederum multifaktorielle Ursachen haben. Auch die Tatsache, dass nur ein aussagekräftiger Parameter der Langzeitkomponenten bei den depressiven Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant beeinträchtigt war, muss in der Diskussion der Ergebnisse berücksichtigt werden. Insbesondere bleibt zu beachten, dass Gedächtnisleistungen bei extratemporalen Schädigungen sehr eng mit

Aufmerksamkeits- und Sprachleistungen verknüpft sind (Janowsky et al., 1989). Hier sollte bei der Auswertung der Ergebnisse des VLMT in Folgestudien ein besonderes Augenmerk auf eine ergänzende objektive Bewertung der Aufmerksamkeit gelegt werden, da adäquate Aufmerksamkeits- und Sprachleistungen eine Grundvoraussetzung für die Beurteilung des Verbalgedächtnisses hinsichtlich einer mit temporalen Funktionsstörungen assoziierten Gedächtnisstörung sind (Helmstaedter, Lendt, Lux, 2001).

Bezüglich des Einflusses antipsychotischer Medikamente auf die Gedächtnisleistungen depressiver Patienten zeigten die SSRI als einziges der von den Patienten eingenommenen Medikamente einen positiven Effekt auf das Abschneiden im VLMT. So korrelierte die Einnahme von SSRI hoch positiv mit den Unterpunkten VLMT Summe, VLMT 7, W-F, VLMT Perseverationen und negativ mit Durchgang 5-7. Dieses Ergebnis stimmt mit vorhergegangenen Studien überein, die sowohl eine Verbesserung kognitiver Funktionen als auch der Aufmerksamkeit depressiver Patienten unter SSRI-Einnahme beschreiben (Herrera-Guzman et al., 2009; Savaskan et al., 2008).

4.3.2. Wortschatz-Intelligenztest

In der vorliegenden Studie zeigten die unter Depression leidenden Patienten ein signifikant niedrigeres durch den Wortschatztest ermitteltes prämorbid-intelligenzniveau als das Kontrollkollektiv. Die Leistungen im WST gelten nach einer Untersuchung von Metzler und Schmidt (1992) als weitgehend altersunabhängig. Gegen den Einflussfaktor des Alters auf das Abschneiden im WST spricht ebenfalls die bei sehr gut vergleichbarer Altersverteilung zwischen Patienten- und Kontrollgruppe doch signifikant differierende Leistung der Gruppen.

In einer Studie zur Messung der verbalen Intelligenz bei Patienten mit unipolarer Depression zeigten die Patienten im Worterkennenstest (MWT= Mehrfachwahl-Wortschatztest, Vorform des WST) ein besseres Abschneiden als bei der Durchführung eines Tests zur Begriffserklärung,

so dass die Autoren zur Beurteilung der prämorbidem oder verbalen Intelligenz Worterkennstests empfehlen, um die prämorbidem Intelligenz nicht zu unterschätzen (Suslow, 2009). Geffen et al. (1993) konnten in einer Untersuchung zur Beurteilung kognitiver Fähigkeiten älterer depressiver Patienten keine Einschränkungen im Bereich der Worterkennung feststellen. Als weiterer Einflussfaktor auf die Ergebnisse des WST kommt eine psychotrope Medikation, welche in unterschiedlicher Ausprägung bei allen depressiven Patienten vorlag, in Frage. Frasch et al. (2009) beschrieben ein schlechteres Abschneiden depressiver Patienten, welche unter dem Einfluss antipsychotischer Medikamente standen, bei der Durchführung des Wortschatztests.

4.4. Limitationen

Ein grundsätzlich limitierender Faktor der vorliegenden Studie besteht in der geringen Fallzahl der in die Studie aufgenommenen Patienten. Jedoch gestaltete es sich, aufgrund der Diversität depressiver Erkrankungen und der Beschränkung auf die Patienten mit Major Depression aber ohne derzeitige akute depressive Episode, als schwer, eine größere Fallzahl an Patienten zu rekrutieren. Weiterhin ist es sicherlich sinnvoll, in Folgestudien eine gleichmäßige Verteilung der Geschlechter zu beachten, um einen möglicherweise geschlechtsspezifischen Einfluss nicht zu verschleiern.

Auch die signifikant geringere Anzahl auswertbarer Epochen innerhalb des Patientenkollektivs bei der fTCD stellen einen zu eliminierenden negativen Einflussfaktor dar.

Eine durch die Untersuchungsmethode der fTCD bedingte grundsätzliche Limitation besteht in der geringen räumlichen Auflösung dieser Methode, die eine Lateralisation aber keine Lokalisation der Aktivierung erlaubt.

4.5. Konklusion und Ausblick

Als Hauptergebnis der vorliegenden Studie zeigten Patienten mit Major Depression im Vergleich zur Kontrollgruppe eine signifikant häufigere atypische Dominanz für Sprache in der funktionellen transkraniellen Dopplersonografie unter Verwendung eines Wortgenerierungsparadigmas. Es ergaben sich somit Hinweise auf linkstemporale Funktionsstörungen bei depressiv erkrankten Patienten, so dass diese Arbeit in Ergänzung zu vorhergehenden Studien zu sehen ist, welche auf Dysfunktionen insbesondere des medialen Temporallappens hinweisen. Ein Zusammenhang zwischen der Lateralisierung und der Erkrankungsdauer oder der Schwere der Erkrankung fand sich hingegen nicht. Dies lässt eher die Vermutung einer Prädisposition für depressive Erkrankungen hervorgerufen durch eine schwächer ausgeprägte Hemisphärenlateralisierung zu. Die Hypothese eines Sprachshifts lässt sich durch diese Arbeit nicht stützen. Dennoch erscheinen Folgestudien vor dem Hintergrund der Plastizität des Gehirns und der in der Literatur konsistent beschriebenen Verschiebung des Lateralitätsindex zur rechten Hemisphäre nach frühzeitiger Schädigung linkstemporaler Strukturen sinnvoll. Interessant hinsichtlich der Entwicklung beziehungsweise zur Detektion etwaiger Veränderungen in der Hemisphärenasymmetrie erscheint hier insbesondere die Realisierung von Studien mit relativ jungen Kindern, beispielsweise aus Familien mit starker depressiver Belastung.

Ausgehend von den Ergebnissen der vorliegenden Studie kann in der Folge ergänzend detailliert geprüft werden, inwiefern sprachunabhängige, eventuell krankheitsbedingte Faktoren wie beispielsweise Angst oder Agitiertheit die Lateralisierung in der fTCD beeinflussen. Mit einer Wiederholung der fTCD-Untersuchung ließe sich klären, ob beispielsweise Faktoren wie initiale Aufregung, Einfluss auf die Lateralisierung nehmen. Aufgrund der widersprüchlichen Studienlage bezüglich der Beeinträchtigung von Aufmerksamkeit und Konzentration bei depressiven Erkrankungen kann zur Abschätzung des Grades der Beeinträchtigung die

Durchführung eines Tests zur Aufmerksamkeitskontrolle, wie beispielsweise der Token-Test, in Folgestudien ergänzt werden.

Grundsätzlich hat sich die Untersuchungsmethode fTCD mit ihrer sehr geringen Belastung für den Probanden insbesondere für eine Untersuchung mit depressiven Patienten sehr bewährt, so gab es beispielsweise keinen Patienten, der die Untersuchung vorzeitig abbrach oder unterbrechen musste.

5. Zusammenfassung

Einleitung: Übereinstimmend stellten mehrere Arbeiten sowohl strukturelle als auch funktionelle Veränderungen fronto-temporaler Strukturen bei unter Major Depression (MD) leidenden Patienten fest. Aktuelle Studien weisen vor allem auf Dysfunktionen des medialen Temporallappens hin. Als mögliche Folge chronischer Pathologika im linken Temporallappen gilt eine atypische Sprachdominanz, wie sie mit Hilfe der funktionellen transkraniellen Dopplersonografie (fTCD) bereits bei Patienten mit linksseitiger Temporallappenepilepsie nachgewiesen wurde. In der vorliegenden Studie sollte unter Verwendung eines bereits etablierten Wortgenerierungsparadigmas mittels fTCD das Ausmaß der linkshemisphärischen Sprachdominanz bei an Depression erkrankten Patienten untersucht werden. Eine etwaige atypische Sprachlateralisierung kann als Hinweis auf linkstemporale Funktionsstörungen gewertet werden und dabei helfen, die beschriebenen temporalen Auffälligkeiten und deren Folgen bei Depression weiter zu charakterisieren.

Patienten und Methoden: Die untersuchte Stichprobe bestand aus 26 erwachsenen Patienten mit rezidivierender depressiver Störung (ICD 10: F33). Eine akute depressive Episode wurde unter Verwendung der „Montgomery Asberg Depression Scale (MADRS)“ ausgeschlossen. Des Weiteren wurden nur rechtshändige Patienten mit einem Lateralitätsquotienten (LQ) ≥ 60 im Edinburgh-Händigkeitsinventar (Oldfield, 1971) eingeschlossen.

Die Kontrollgruppe bestand aus 35 Probanden ohne neurologische, psychiatrische oder schwerwiegende andere Erkrankung.

Während der Durchführung eines Wortgenerierungsparadigmas wurde mit Hilfe zweier im Schläfenbereich angebrachter Ultraschallsonden über dem M1-Abschnitt der Arteria cerebri media die Blutflussgeschwindigkeit (cerebral blood flow velocity= CBFV) beidseits kontinuierlich gemessen. Die hieraus resultierenden spektralen Hüllkurven wurden mittels des Programms AVERAGE® gespeichert und ausgewertet. Um darstellen zu können, welche Hemisphäre während der Wortgenerierung stärker

aktiviert wurde, erfolgte die Berechnung eines Lateralitätsindex (LI) aus der jeweiligen CBFV-Differenz beider Seiten. Ein positiver LI repräsentiert eine linksseitige Lateralisierung, während ein negativer Wert definitionsgemäß für eine atypische, also rechtsseitig ausgeprägte Lateralisierung steht.

Weitere Funktionen des Temporallappens wurden durch die Anwendung eines Wortschatztests (WST) sowie des Verbalen Lern- und Merkfähigkeitstests (VLMT) überprüft. Aus dem erreichten Punktwert im WST resultierte die Einschätzung des prämorbidem Intelligenzniveaus, der VLMT wurde zur additiven Bewertung kognitiver Funktionen des Temporallappens durchgeführt.

Ergebnisse: Bei fünf (19,2%) weiblichen Patienten im Alter zwischen 56 und 80 Jahren ließ sich kein ausreichendes temporales Schallfenster finden. Als Patientenkollektiv resultierten 21 Personen (17 weiblich, 4 männlich) mit einem Altersdurchschnitt von 54,4 Jahren (SA= 14,7). Bei den depressiven Patienten ergab sich signifikant häufiger eine atypische Lateralisierung während der Wortgenerierung (28,6% vs. 8,6%) und somit eine im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant häufiger rechtshemisphärisch beziehungsweise bilateral lokalisierte Sprachdominanz ($\chi^2= 3,892$; $p= 0,049$). Auch die Lateralitätsindices waren bei den depressiven Patienten signifikant kleiner als bei den Kontrollpersonen ($1,9 \pm 4,0$ vs. $3,8 \pm 2,3$; $p= 0,039$). Der maximale relative Blutflussanstieg fiel bei den depressiven Patienten sowohl links ($8,7\% \pm 5,7\%$ vs. $14,0\% \pm 5,0\%$; $p= 0,001$) als auch rechts ($7,0\% \pm 4,7\%$ vs. $11,2\% \pm 4,3\%$; $p= 0,001$) geringer aus als in der Kontrollgruppe. Die Gruppe mit atypischer Lateralisierung war signifikant älter als die Gruppe der Patienten mit typisch ausgeprägter Sprachdominanz ($66,0$ Jahre $\pm 12,9$; Median= 68,5; 6 weiblich vs. $49,7$ Jahre $\pm 12,9$; Median= 45; 11 weiblich, 4 männlich; $p= 0,047$). Ein Zusammenhang zwischen Erkrankungsdauer, Schwere der Erkrankung oder der Medikation und der Lateralisierung fand sich nicht. Bezüglich des Abschneidens im VLMT zeigten die depressiven Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe eine signifikant geringere Gesamtlernleistung ($45,7 \pm 11,2$ vs. $53,4 \pm 9,2$; $p= 0,014$) und auch die freie Abrufleistung ($7,6 \pm 4,2$ vs. $10,3 \pm 3,5$; $p= 0,021$)

war signifikant schlechter. Im Wortschatztest erreichte die Kontrollgruppe mit einem absoluten Wert von im Mittel $32,5 \pm 2,9$ Punkten eine signifikant höhere Punktzahl als die Gruppe der depressiven Patienten mit einem Wert von $25,5 \pm 8,7$ ($p= 0,001$).

Diskussion: Die vorliegende Studie fand eine signifikant häufigere atypische Sprachdominanz bei depressiven Patienten gegenüber einem gesunden Kontrollkollektiv und formuliert somit ergänzend zu Studien, welche vor allem morphometrische Auffälligkeiten des medialen Temporallappens beschreiben, Hinweise auf eine in diesem Areal vorhandene funktionelle Störung. Es ließ sich kein Einfluss der Schwere oder Dauer der Erkrankung auf den Lateralitätsindex nachweisen. Dies spricht eher für eine durch eine herabgesetzte Asymmetrie der Hemisphären hervorgerufene Prädisposition für psychiatrische Erkrankungen und gegen die Hypothese eines Sprachshifts. Eine eventuell durch erkrankungsbedingte Einflussfaktoren, etwa durch Angst, Agitiertheit oder Aufmerksamkeitsdefizite hervorgerufene Veränderung des LI, ließ sich durch diese Studie nicht eruieren und sollte in Folgestudien detailliert geprüft werden.

Die bei depressiven Patienten bereits bekannten Einschränkungen im Verbalgedächtnis wurden in Teilen bestätigt - insbesondere das signifikant schlechtere Abschneiden der Patienten bei der freien Abrufleistung kann als Hinweis auf die Beteiligung linkstemporaler Strukturen in der Ätiopathogenese der Depression gewertet werden.

Literatur

Aaslid, R., 1987. Visually evoked dynamic blood flow response of the human cerebral circulation. *Stroke* 18, 771-775.

Angrilli, A., Spironelli, C., Elbert, T., Crow, T.J., Marano, G., Stegagno, L., 2009. Schizophrenia as failure of left hemispheric dominance for the phonological component of language. *Plos One*, 4(2) e4507.

Baumgartner, R.W., Mathis, J., Sturzenegger, M., Mattle, H.P., 1994. A validation study on the intraobserver reproducibility of transcranial color-coded duplex sonography velocity measurements. *Ultrasound in Medicine and Biology* 20: 233-37.

Beauregard, M., Leroux, J.M., Bergman, S., Arzoumanian, Y., Beaudoin, G., Bourgouin, P., Stip, P., 1998. The functional neuroanatomy of major depression: an fMRI study using an emotional activation paradigm. *Neuroreport* 9 (14), 3253-3258.

Benson, R.R., FitzGerald, D.B., LeSueur, L.L., Kennedy, D.N., Kwong, K.K., Buchbinder, B.R., Davis, T.L., Weisskoff, R.M., Talavage, T.M., Logan, W.J., Cosgrove, G.R., Belliveau, J.W., Rosen, B.R., 1999. Language dominance determined by whole brain functional MRI in patients with brain lesions. *Neurology*, 52: 798-809.

Binder, J.R., Rao, S.M., Hammeke, T.A., Frost, J.A., Bandettini, P.A., Jesmanowicz, A., Hyde, J.S., 1995. Lateralized human brain language systems demonstrated by task subtraction functional magnetic resonance imaging. *Archives of Neurology* 52: 593-601.

Binder, J.R., Swanson, S.J., Hammeke, T.A., Morris, G.L., Mueller, W.M., Fischer, M., Benbadis, S., Frost, J.A., Rao, S.M., Houghton, V.M., 1996. Determination of language dominance using functional MRI: a comparison with the Wada test. *Neurology* 46 (4): 978-84.

Brand, A.N., Jolles, J., Gispen-de Wied, C., 1992. Recall and recognition memory deficits in depression. *Journal of affective Disorders* 25:77-86.

Bremner, J.D., Narayan, M., Anderson, E.R., Staib, L.H., Miller, H.L., Charney, D.S. 2000. Hippocampal volume reduction in major depression. *The American journal of psychiatry* 157: 115-7.

Crow, T.J., Ball, J., Bloom, S.R., Brown, R., Bruton, C.J., Colter, N., Frith, C.D., Johnston, E.C., Owens, D.G., Roberts, G.W., 1989. Schizophrenia as an anomaly of development of cerebral asymmetry. A postmortem study and a proposal concerning the genetic basis of the disease. *Archives of general psychiatry* 46(12): 1145-50.

Crow, T.J., Done, D.J., Sacker, A., 1996. Cerebral lateralization is delayed in children who later develop schizophrenia. *Schizophrenia Research* 15;22 (3): 181-185.

Crow, T.J., 1997. Schizophrenia as failure of hemispheric dominance for language. *Trends in Neuroscience* 20 (8):339-43.

Davidson R.J., Chapman, J.P., Chapman, L.J., 1987. Task-dependent EEG asymmetry discriminates between depressed and non-depressed subjects. *Psychophysiology* 24: 585.

Deppe, M., Knecht, S., Henningsen, H., Ringelstein, E.B., 1997. AVERAGE: a Windows program for automated analysis of event related cerebral blood flow. *Journal of Neuroscience Methods* 75: 147-154.

Deppe, M., Knecht, S., Papke, K., Henningsen, H., Ringelstein, E.B., 1999. Funktionelle TCD: Vergleich mit der funktionellen Magnetresonanztomographie. *Klinische Neurophysiologie* 30: 292-298.

Deppe, M., Knecht, S., Papke, K., Lohmann, H., Fleischer, H., Heindel, W., Ringelstein, E.B., Henningsen, H., 2000. Assessment of Hemispheric Language Lateralization: A Comparison Between fMRI and fTCD. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 20: 263-68.

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

Desmond, J.E., Sum, J.M., Wagner A.D., Demb, J.B., Shear, P.K., Glover, G.H., Gabrieli, J.D., Morell, M.J., 1995. Functional MRI measurements of language lateralization in Wada tested patients. *Brain* 118: 1411-9.

Devinsky, O., Perrine, K., Hirsch, J., McMullen, W., Pacia, S., Doyle, W., 2000. Relation of Cortical Language Distribution and Cognitive Function in Surgical Epilepsy Patients. *Epilepsia* 41: 400-04.

Dollfus, S., Razafimandimby A., Delamillieure, P., Brazo, P., Joliot, M., Mazoyer, B., Tzourio-Mazoyer, 2005. Atypical hemispheric specialization for language in right-handed schizophrenia patients. *Biological Psychiatry*, 1;57(9):1020-8.

Dorst, J., 2007. Identifizierung von eloquenten Kortexarealen der nicht-dominanten Hemisphäre mittels funktioneller transkranieller Dopplersonographie: Überprüfung eines mentalen Rotationsparadigmas und eines Memoryparadigmas. Dissertation, Zentralbibliothek Universität Marburg, Signatur: Z 2007/0336.

Dräger, B., Knecht, S., 2002. When finding words becomes difficult: is there activation off he subdominant hemisphere? *Neuroimage* 16: 794-800.

Dräger, B., Jansen, A., Bruchmann, S., Förster, A.F., Pleger, B., Zwitserlood, P., Knecht, S., 2004. How does brain accommodate to increased task difficulty in word finding? A functional MRI study. *Neuroimage* 23: 1152-1160.

Drevets, W.C., 2001. Neuroimaging and neuropathological studies of depression: implications for the cognitive-emotional features of mood disorders. *Current opinion in Neurobiology* 11: 240-249.

Everson, S.A., Roberts, R.E., Goldberg, D.E., Kaplan, G.A., 1998. Depressive symptoms and increased risk of stroke mortality over a 29 year period. *Archives of internal medicine* 158:1133-8.

Fitzgerald, P.B., Srithiran, A., Benitez, J., Daskalakis, Z.Z., Oxley, T.J., Kulkarni, J., Egan, G.F., 2008. An fMRI study of prefrontal brain activation during multiple tasks in patients with major depressive disorder. *Human brain mapping* 29 (4): 490-501.

Frasch, K., Bullacher, C., Jäger, M., Kilian, R., Rink, M., Wittek, R., Becker, T., Neumann, N. U., 2009. Effects of Symptom Reduction and Psychotropic Medication on Cognitive Impairment in Depression. *Psychopathology* 42: 59-66.

Frodl, T., Meisenzahl, E.M., Zill, P., Baghai, T., Rujescu, D., Leinsinger, G., Bottlender, R., Schüle, C., Zwanzger, P., Engel, R.R., Rupprecht, R., Bondy, B., Reiser, M., Möller, H.J., 2004. Reduced hippocampal volumes associated with the long variant of the serotonin transporter polymorphism in major depression. *Archives of General Psychiatry* 61(2): 177-183.

Geffen, G., Bate, A., Wright, M., Rozenbils, U., Geffen, L., 1993. A comparison of cognitive impairments in dementia of the Alzheimer type and depression in the elderly. *Dementia* 4 (5): 294-300.

Gotlib, I.H., Ranganath, C., Rosenfeld, P., 1998. Frontal EEG alpha asymmetry, depression, and cognitive functioning. *Cognition and Emotion* 12: 449-478.

Gruber, S., Rathgeber, K., Braunig, P., Gauggel, S., 2007. Stability and course of neuropsychological deficits in manic and depressed bipolar patients with major depression. *J Affect disorder* 104, 61-71.

Gualtieri, C., Johnson, L.G., Benedict, K.B., 2006. Neurocognition in Depression: Patients on and off medication versus healthy comparison subjects. *The journal of neuropsychiatry and clinical neuroscience* 18:2 217-225.

Guy, W. Clinical Global Impression (CGI). In: Rush, A.J., eds. *Handbook of Psychiatric Measures*. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000: 100-102.

Haag, A., Knake, S., Hamer, H.M., Boesebeck, F., Freitag, H., Schulz, R., Baum, P., Helmstaedter, C., Wellmer, J., Urbach, H., Hopp, P., Mayer, T., Hufnagel, A., Jokeit, H., Lerche, H., Uttner, I., Meencke, H.J., Meierkord, H., Pauli, E., Runge, U., Saar, J., Trinkka, E., Benke, T., Vulliemoz, S., Wiegand, G., Stephani, U., Wieser, H.G., Rating, G., Werhahn, K., Noachter, S., Schulze-Bonhage, A., Wagner, K., Alpherts, W.C.J., van Emde Boas, W., Rosenow, F., 2008. The Wada-Test in Austrian, Dutch, German, and Swiss epilepsy centers from 2000-2005: a review of 1421 procedures. *Epilepsy and Behavior* 13: 83-89.

Haag, A., Hermsen, S., Bauer, S., Menzler, K., Nowak, M., Reif, P., Strelczyk, A., Wehner, T., Rosenow, F., Knake, S., Hamer, H.M., 2010. Association of functional transcranial doppler sonography language dominance with cognitive performance before and after epilepsy surgery in patients with unilateral temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 51(Suppl.2):1-34.

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

Harders, A.G., Laborde, G., Droste, D.W., Rastogi, E., 1989. Brain activity and blood flow velocity changes: A transcranial Doppler study. *International Journal of Neuroscience* 47: 91-102.

Helmstaedter, C., Elger, C.E., 1996. Cognitive consequences of two thirds anterior temporal lobectomy on verbal memory in 144 patients: A three month follow-up study. *Epilepsia*, 37:171-180.

Helmstaedter, C., Grunwald, T., Lehnertz, K., Gleissner, U., Elger, C.E., 1997. Differential involvement of left temporolateral and temporomesial structures in verbal declarative learning and memory: evidence from temporal lobe epilepsy. *Brain and cognition*, 35(1):110-131.

Helmstaedter, C., Kurthen, M., Linke, DB., Elger, CE., 1997. Patterns of language dominance in focal left and right hemisphere epilepsies: relation to MRI findings, EEG, sex, and age at onset of epilepsy. *Brain and cognition* 33 (2): 135-50

Helmstaedter, C., Lendt, M., Lux, S., 2001. Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT). Beltz Test GmbH, Göttingen.

Henriques, J.B., Davidson, R.J., 1991. Left frontal hypoactivation in depression. *Journal of Abnormal Psychology* 100: 535-545.

Henriques, J.B., Davidson, R.J., 1997. Brain electrical asymmetries during cognitive task performance in depressed and non-depressed subjects. *Biological Psychiatry* 42: 1039-1050.

Hermann, B., Seidenberg, M., Schoenfeld, J., Davies, K., 1997. Neuropsychological characteristics of the syndrome of mesial temporal lobe epilepsy. *Archives of neurology* 54(4), 369-76.

Herrera-Guzman, I., Gudayol-Ferre, E., Herrera-Guzman, D., Guardia-Olmos, J., Hinojosa-Calvo, E., Herrera-Abarca, J.E., 2009. Effects of selective serotonin reuptake and dual serotonergic-noradrenergic reuptake treatments on memory and mental processing speed in patients with major depressive disorder. *Psychiatry Research* 43 (9): 855-63.

Holland, S.K., Vannest, J., Mecoli, M., Jacola, L.M., Tillema, J.-M., Karunanayaka, P.R., Schmithorst, V.J., Yuan, W., Plante, E., Byars, A.W., 2007. Functional MRI of language lateralization during development in children. *International Journal of Audiology* 46: 533-551.

Huber, W., Poeck, K., Springer, L., 2006. *Klinik und Rehabilitation der Aphasie*. Georg Thieme Verlag KG

Jacola, L.M., Schapiro, M.B., Schmithorst, V.J., Byars, A.W., Strawsburg, H., Szaflarski, J.P., Plante, E., Holland, S.K., 2006. Functional magnetic resonance imaging reveals atypical language organization in children following perinatal left middle cerebral artery stroke. *Neuropediatrics* 37: 46-52.

Janowsky, J. S., Shimamura, A. P., Kritchevsky, M., Squire, L.R., 1989. Cognitive impairment following frontal lobe damage and its relevance to human amnesia. *Behavioral Neuroscience* 103 (3): 548-560.

Jarquín-Valdivia, A.A., McCartney, J., Palestrant, D., Johnston, S.C., Gress, D., 2004. The thickness of the temporal squama and its implication for transcranial sonography. *Journal of Neuroimaging* 14(2): 139-42.

Jonas, B.S., Mussolino, M.E., 2000. Symptoms of depression as a prospective risk factor for stroke. *Psychosomatic Medicine* 62: 463-71.

Jones-Gotman, M., Smith, M.L., Zatorre, R.J., 1993. Neuropsychological testing for localizing and lateralizing the epileptogenic region. In J. Engel (Ed.) *Surgical Treatment of the Epilepsies*. New York: Raven Press: 245-262.

Kalin, N.H., Davidson, R.J., Irwin, W., Warner, G., Orendi, J.L., Sutton, S.K., Mock, B.J., Sorenson, J.A., Lowe, M., Turski, P.A., 1997. Functional magnetic resonance imaging studies of emotional processing in normal and depressed patients: effects of venlafaxine. *Journal of Clinical Psychiatry* 58 (Suppl.16), 32-39.

Klar, A.J., 1999. Genetic models for handedness, brain lateralization, schizophrenia and manic-depression. *Schizophrenia Research*, 19;39(3): 207-18.

Knake, S., Haag, A., Hamer, H.M., Dittmer, C., Bien, S., Oertel, W.H., Rosenow, F., 2003. Language lateralization in patients with temporal lobe epilepsy: A comparison of non-invasive functional transcranial Doppler sonography (fTCD) and the Wada test. *NeuroImage* 19: 1228-1232.

Knake, S., Haag, A., Pilgram, G., Dittmer, C., Reis, J., Assmann, H., Oertel, W.H., Rosenow, F., Hamer, H.M., 2006. Language dominance in mesial temporal lobe epilepsy: A functional transcranial Doppler sonography study of brain plasticity. *Epilepsy and Behavior*: 9: 345-8.

Knecht, S., Henningsen, H., Huber, T., et al., 1996. Successive activation of both cerebral hemispheres during cued word generation. *Neuroreport* 7:820-4.

Knecht, S., Deppe, M., Ebner, A., Henningsen, H., Huber, T., Jokeit, H., Ringelstein, E.B., 1998a. Noninvasive Determination of Language Lateralization by Functional Transcranial Doppler Sonography. A Comparison with the Wada Test. *Stroke*, 29: 82-86.

Knecht, S., Deppe, M., Ringelstein, E.B., Wirtz, M., Lohmann, H., Dräger, B., Huber, T., Henningsen, H., 1998b. Reproducibility of Functional Transcranial Doppler Sonography in Determining Hemispheric Language Lateralization. *Stroke*, 29: 1155-1159.

Knecht S., Dräger B., Deppe M., Bobe, L., Lohmann, H., Floel, A., Ringelstein, E.B., Henningsen, H., 2000. Handedness and hemispheric language dominance in healthy humans. *Brain*; 123(pt 12): 2512–2518.

Koles, Z.J., Lind, J.C., Flor-Henry, P., 1994. Spatial patterns in the background EEG underlying mental disease in man. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 91: 319-328.

Koles, Z.J., Flor-Henry, P., Lind, J.C., 2004. A source-imaging (low-resolution electromagnetic tomography) study of the EEGs from unmedicated males with depression. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 130: 191-207.

Kollar, J., Schulte-Altedorneburg, G., Sikula, J., Fülesdi, B., Ringelstein, E.B., Mehta, V., Csiba, L., Droste, D.W., 2004. Image quality of the temporal bone window examined by transcranial Doppler sonography and correlation with postmortem computed tomography measurements. *Cerebrovascular Diseases* 17 (1):61-5.

Kwon, J.S., Youn, T., Jung, H.Y., 1996. Right hemisphere abnormalities in major depression: quantitative electroencephalographic findings before and after treatment. *Journal of Affective Disorders* 40 (3): 169-173.

Kwon, J.S., McCarley, R.W., Hirayasu, Y., Anderson, J.E., Fischer, I.A., Kikinis, R., Jolesz, F.A., Shenton, M.E., Feb 1999. Left planum temporale volume reduction in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 56, 142-148.

Kwon, J.H., Kim, J.S., Kang, D.W., Bae, K.S., Kwon, S.U., 2006. The thickness and texture of temporal bone in brain CT predict acoustic window failure of transcranial Doppler. *Journal of Neuroimaging* 16 (4):347-52.

Lautenbacher, S., Gauggel, S., 2003. *Neuropsychologie psychischer Störungen*. Springer Verlag GmbH.

Larson, S.L., Owens, P., Ford, D., Eaton, W., 2001. Depressive disorder, dysthymia, and risk of stroke: thirteen-year follow-up from the Baltimore epidemiologic catchment area study. *Stroke* 32:1979-83.

Lehéricy, S., Cohen, L., Bazin, B., Samson, S., Giacomini, E., Rougetet, R., Hertz-Pannier, L., Le Bihan, D., Marsault, C., Baulac, M., 2000. Functional MR evaluation of temporal and frontal language dominance compared with the Wada test. *Neurology* 54 (8): 1625-1632.

Lohmann, H., Drager, B., Muller-Ehrenberg, S., Deppe, M., Knecht, S., 2005. Language lateralization in young children assessed by functional transcranial Doppler sonography. *Neuroimage* 24: 780-90.

Loring, D.W., Meador, K.J., Lee, G.P., Murro, A.M., Smith, J.R., Flanigin, H.F., et al. 1990. Cerebral language lateralization: evidence from intracarotid amobarbital testing. *Neuropsychologia* 28: 831-38.

Loring, D.W., Meador, K.J., Lee, G.P., 1992. Criteria and validity issues in Wada assessment. In: Bennett, I., ed. *The neuropsychology of epilepsy*. New York: Plenum Press: 233-45

MacMaster, F.P.; Mirza, Y., Szeszko, P.R., Kmiecik, L.E., Easter, P.C., Taormina, S.P., Lynch, M., Rose, M., Moore, G. J., Rosenberg, D. R., 2008. Amygdala and hippocampal volumes in familial early onset major depressive disorder. *Biological Psychiatry* 63 (4): 385-90.

MacQueen, G.M., Campbell, S., McEwen, B.S., Macdonald, K., Amano, S., Joffe, R.T. et al. 2003. Course of illness, hippocampal function, and hippocampal volume in major depression. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 100: 1387-92

McCarley, R.W., Salisbury, D.F., Nestor, P.G., O'Donnell, B.F., Hirayasu, Y., Grunze, H., Greene, R.W., Shenton, M.E., 1999. Cognitive dysfunction in schizophrenia: unifying basic research and clinical aspects. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 249 (Suppl. 4): IV69-IV82.

McKinnon, M.C., Yucel, K., Nazarov, A., MacQueen, G.M., 2009. A meta-analysis examining clinical predictors of hippocampal volume in patients with major depressive disorder. *J Psychiatry Neurosci* 34 (1): 41-54.

Mervaala, E., Fohr, J., Kononen, M., Valkonen-Korhonen, M., Vainio, P., Partanen, K., et al., 2000. Quantitative MRI of the hippocampus and amygdale in severe depression. *Psychological. Medicine* 30: 117-25.

Metzler, P., Schmidt, K.-H., 1992. Rasch-Skalierung des Mehrfachwahl-Wortschatz-Tests (MWT). *Diagnostica* 38.

Montgomery, S.A., Asberg, M.A., 1979. A new depression scale designed to be sensitive to change. *The British Journal of Psychiatry: The journal of mental science* 134: 382-389.

Nakano, Y., Baba, H., Maeshima, H., Kitajima, A., Sakai, Y., Baba, K., Suzuki, T., Mimura, M., Arai, H., 2008. Executive dysfunction in medicated, remitted state of major depression. *Journal of affective disorders* 111 (1): 46-51.

Neu, P., Schlattmann, P., Schilling, A., Hartmann, A., 2004. Cerebrovascular reactivity in major depression: A pilot study. *Psychosomatic Medicine* 66:6-9.

Neu, P., Bajbouj, M., Schilling, A., Godemann, F., Berman, R., Schlattmann, P., 2005. Cognitive function over the treatment course of depression in middle-aged patients correlation with brain MRI signal hyperintensities. *Journal of Psychiatry Research* 39, 129-135.

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

Paelecke-Habermann, Y, Pohl, J., Lelow, B., 2005. Attention and executive functions in remitted major depression patients. *Journal of affective disorders* 89 (1-3) : 125-35.

Pelletier, I., Sauerwein, H., Lepore, F., Saint-Amour, D., Lassonde, M., 2007. Non-invasive alternatives to the Wada test in the presurgical evaluation of language and memory functions in epilepsy patients. *Epileptic Disorder* 9 (2) : 111-26

Pelosi, L., Slade, T., Blumhardt, L.D., Sharma, V.K., 2000. Working memory dysfunction in major depression : an event-related potential study. *Clinical Neurophysiology*. 111 : 1531-1543.

Penfield, W., Jasper, H., 1954. Vocalization and speech, in: Penfield, W., Jasper, H. (Eds.), *Epilepsy and the Functional Anatomy of the Human Brain*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, pp. 109-113.

Porter, R. J., Gallagher, P., Thompson, J. M., Young, A. H., 2003. Neurocognitive impairment in drug-free patients with major depressive disorder. *The British Journal of Psychiatry: The journal of mental science* 182: 214-20.

Pujol, J., Deus, J., Losilla J.M., Capdevila, A., 1999. Cerebral lateralization of language in normal left-handed people studied bei functional MRI. *Neurology* 52: 1038-42

Rasmussen T., Milner B., 1977. The role of early left-brain injury in determining lateralization of cerebral speech functions. *Annals of the New York Academy of Sciences* 299: 355-369.

Rausch, R., Silfvenius, H., Wieser H.G., Dodrill, C.B., Meador K.J., Jones-Gotman, M., 1993. Intraarterial amobarbital procedures. In Engell, J Jr, *Surgical treatment of the epilepsies* (2nd ed), Raven Press, New York, 341-357

Reischies, F.M., Neu, P., 2000. Comorbidity of mild cognitive disorder and depression- a neuropsychological analysis. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 250, 186-193.

Reppermund, S., Ising, M., Lucae, S., Zihl, J., 2009. Cognitive impairment in unipolar depression is persistent and non-specific: further evidence for the final common pathway disorder hypothesis. *Psychological Medicine* 39 603-614.

Richardson, M.P., Stange B.A., Thompson, P.J., Baxendale, S.A., Duncan, J.S., Dolan, R.J., 2004. Pre-operative verbal memory fMRI predicts post-operative memory decline after temporal lobe resection. *Brain* 127: 2419-26.

Rihs, F., Sturzenegger, M., Gutbrod, K., Schroth, G., Mattle, H.P., 1999. Determination of language dominance: Wada test confirms functional transcranial Doppler sonography. *Neurology* 52 (8): 1591-1596.

Risse, G.L., Gates, J.R., Fangman, M.C., 1997. A reconsideration of bilateral language representation based on the intracarotid amobarbital procedure. *Brain and cognition* 33: 118-132.

Rosso, I.M., Cintron, C.M., Steingard, R.J., Renshaw, P.F., Young, A.D., Yurgelun-Todd, D.A., 2005. Amygdala and hippocampus volumes in pediatric major depression. *Biological Psychiatry* 57: 21-26

Sackeim, H.A., Prohovnik, I., Moeller, J.R., 1990. Regional cerebral blood flow in mood disorders I: comparison of major depressives and normal controls at rest. *Archives of General Psychiatry* 47, 60-70.

Satz, P., Strauss, E., Hunter, M., Wada, J., 1994. Re-examination of the crowding hypothesis: effects of age of onset. *Neuropsychology* 8: 255-62

Savaskan, E., Müller, S. E., Böhringer, A., Schulz, A., Schächinger, H., 2008. Antidepressive therapy with escitalopram improves mood, cognitive symptoms, and identify memory for angry faces in elderly depressed patients. *The international journal of Neuropsychopharmacology* 11(3): 381:8.

Schatzberg, A.F., Posener, J.A., DeBattista, C., Kalehzan, B.M., Rothschild, A.J., Shear, P.K., 2000. Neuropsychological deficits in psychotics versus nonpsychotics major depression and no mental illness. *The American Journal of Psychiatry* 157:1095-1100.

Schmidt, K.H., Metzler, P., 1992. *Wortschatztest (WST)*. Beltz Test GmbH, Weinheim.

Sheline, Y.L., Wang, P.W., Gado, M.H., Csernansky, J.G., Vannier, M.W. 1996. Hippocampal atrophy in recurrent major depression. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 93: 3908-13.

Sheline, Y.L., Sanghavi, M., Mintun, M.A., Gado, M.H. 1999. Depression duration but not age predicts hippocampal volume loss in medically healthy women with recurrent major depression. *The Journal of Neuroscience* 19: 5034-43.

Soares, J.C., Krishnan, K.R., Keshavan, M.R., 1996. Nuclear magnetic resonance spectroscopy: new insights in the pathophysiology of mood disorders. *Depression* 4 (1), 14-30.

Sommer, I.E.C., Ramsey, N.F., Kahn, R.S., 2001. Language lateralization in schizophrenia, an fMRI study. *Schizophrenia Research* 1;52 (1-2), 57-67.

Sommer, I.E.C., Ramsey, N.F., Mandl, R.C.W., Kahn, R.S., 2003. Language lateralization in female patients with schizophrenia: an fMRI study. *Schizophrenia Research* 1; 60 (2-3), 183-90.

Sommer, I.E.C., vd Veer, A.J., Wijkstra, J., Boks, M.P.M., Kahn, R.S., 2007. Comparing language lateralization in psychotic depression to schizophrenia; A functional MRI study. *Schizophrenia Research* 89: 364-65.

Springer, J.A., Binder, J.R., Hammeke, T.A., Swanson, S.J., Frost, J.A., Bellgowan, P.S.F., Brewer, C.C., Perry, H.M., Morris, G.L., Mueller, W.M., 1999. Language dominance in neurologically normal and epilepsy subjects- a functional MRI study. *Brain* 122: 2033-2045.

Strauss, E., Satz, P., Wada, J., 1990. An examination of the crowding hypothesis in epileptic patients who have undergone the carotid amygdalotomy test. *Neuropsychologia* 28: 1221-7

Suslow, T., 2009. Estimating verbal intelligence in unipolar depression: comparison of word definition and word recognition. *Nordic Journal of Psychiatry* 63(2): 120-3.

Thivard, L., Hombrouck, J., du Montcel, S. T., Delmaire, C., Cohen, L., Samson, S., Dupont, S., Chiras, J., Baulac, M., Lehericy, S., 2005. Productive and perceptive language reorganization in temporal lobe epilepsy. *Neuroimage* 24: 841-51

Tillema, J.M., Byars, A.W., Jacola, L.M., Schapiro, M.B., Schmithorst, V.J., Szaflarski, J.P., Holland, S.K., 2008. Cortical reorganization of language functioning following perinatal left MCA stroke. *Brain and Language* 105 (2): 99-111.

Veiel, H.O.F., 1997. A preliminary profile of neuropsychological deficits associated with major depression. *Journal of clinical and experimental Neuropsychological* 19: 587-603.

Vargha-Khadem, F., O`Gorman, A.M., Watters, G.V., 1985. Aphasia and handedness in relation to hemispheric side, age of injury and severity of cerebral lesion during childhood. *Brain* 108: 677-96.

Vythilingam, M., Heim, C., Newport, J., Miller, A.H., Anderson, E., Bronen, R., et al. 2002. Childhood trauma associated with smaller hippocampal volume in women with major depression. *American Journal Psychiatry* 159: 2072-80.

Wager, T.D., Phan, K.L., Liberzon, I., Taylor, F., 2003. Valence, gender, and lateralization of functional brain anatomy in emotion. A meta-analysis of findings from neuroimaging. *NeuroImage* 19, 513-531.

Wechsler, D., 1956. *Die Messung der Intelligenz Erwachsener*. Bern Stuttgart: Verlag Hans Huber.

Weiss, E.M., Hofer, A., Golaszewski, S., Siedentopf, C. Felber, S., Fleischhacker, W.W., 2006. Language lateralization in unmedicated patients during an acute episode of schizophrenia: a functional MRI study. *Schizophrenia Research* 31; 146 (2), 185-90.

Werner, C., 1995. Effects of analgesia and sedation on cerebrovascular circulation, cerebral blood volume, cerebral metabolism and intracranial pressure. *Anästhesist* 44 (3): 566-72.

Wijnhoud, A.D., Franckena, M., van der Lugt, A., Koudstaal, P.J., Dippel, E.D., 2008. Inadequate acoustical temporal bone window in patients with a transient ischemic attack or minor stroke: role of skull thickness and bone density. *Ultrasound in Medicine and biology*. 34 (6):923-9.

Woods, R.P., Dodrill, C.B., Ojemann, G.A., 1988. Brain injury, handedness, and speech lateralization in a series of amobarbital studies. *Annals of Neurology* 23: 510-518.

Anhang

I Abkürzungsverzeichnis

ACM	Arteria cerebri media
CBFV	Cerebral blood flow velocity (zerebrale Blutflussgeschwindigkeit)
EEG	Elektroenzephalogramm
EHI	Edinburgh-Händigkeitsinventar
fMRT, fMRI	funktionelle Magnetresonanztomografie
fTCD	funktionelle transkranielle Dopplersonografie
LI	Lateralitätsindex
LORETA	low-resolution electromagnetic tomography
MADRS	Montgomery Asberg Depression Scale
MD	Major Depression
SA	Standardabweichung
SEM	Standard error of the mean (Standardfehler)
SSRI	Selektive Serotonin Reuptake-Inhibitoren (Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer)
TCD	transkranielle Dopplersonografie
TLE	Temporallappenepilepsie
VLMT	Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest
WST	Wortschatz-Intelligenztest

II Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer waren Damen und Herren in Marburg:
Adamkiewicz, Aumüller, Basler, Baum, Boudriot, Burchert, Czubayko,
Eilers, Feuser, Gerdes, Grzeschik, Grundmann, Gudermann, Hamer,
Herrmann-Lingen, Hertl, Hilt, Jungclas, Kill, Klenk, Koolman, Krieg, Kroll,
Lang, Lenz, Lill, Lohoff, Maier, Mandrek, Moll, Mueller, Mutters, Neubauer,
Nolte, Oertel, Renz, Richter, Remschmidt, Schäfer, Schmidt, L., Schmidt,
S., Schnabel, Schrader, Vogelmeier, Wagner, Weihe, Weiler, Wennemuth,
Werner, Westermann, Wulf

in Fulda:

Repp

in Frankenberg:

Schmid, Wagner

in Fritzlar:

Gronemeyer, Hettel

III Danksagung

Besonderer Dank gebührt Prof. Dr. Hajo Hamer für die konstruktive Unterstützung von der Planung bis zur letztendlichen Fertigstellung dieser Arbeit. Insbesondere für die nicht selbstverständliche, reibungslose Weiterbetreuung trotz beruflicher Veränderungen möchte ich mich herzlich bedanken.

Großen Anteil am Gelingen dieser Arbeit hatte auch Dr. Anja Haag mit ihrer Hilfe bei der Planung und Durchführung der fTCD-Untersuchungen und insbesondere auch bei der Datenauswertung.

Für ihr großes Engagement bei der Patientenrekrutierung bedanke ich mich bei den Kollegen Dr. Martin Huber, Dr. Andreas Thum und Dr. Ulrich Schu aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, insbesondere auch der niedergelassenen Kollegin Dr. Birgit Köhnlein ein herzliches Dankeschön für ihre Hilfe bei der Vervollständigung des Patientenkollektivs.

Ich danke dem gesamten Team des Epilepsiezentrum sowie des Sekretariats der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie für die freundliche Zusammenarbeit und die Bereitschaft, Zeit für die Realisierung dieser Studie zu investieren. Großer Dank gebührt zudem allen Patienten, die bereit waren, an dieser Studie teilzunehmen und ohne die die gesamte Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Meiner Mitdotorandin und Freundin Hanne Jacobs danke ich sehr für die gute Zusammenarbeit und vor allem für die Erinnerung an gemeinsam durchgestandene Höhen und Tiefen bei der Erstellung dieser Arbeit.

Meinen Eltern, Marga und Klaus Witt sowie meiner Schwester Miriam danke ich für ihre große Unterstützung, aufmunternden Worte und auch für ihre orthografischen Ratschläge. Ich bin sehr dankbar für eure Hilfe und Unterstützung bei den vielen wichtigen Ereignissen der letzten Jahre. Meinem Ehemann Felix danke ich sehr dafür, dass er mich so geduldig durch mein Studium und diese Arbeit begleitet hat und mir auch in anstrengenden Zeiten immer helfend zur Seite stand. Vielen Dank, dass ich mich immer auf dich verlassen kann.