

**Eine TMS-Studie zur funktionellen Verbindung zwischen
kortikalem motorischem Handareal und Sprachareal
bei Schlaganfallpatienten mit Restaphasie**

Von der Medizinischen Fakultät
der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachen
zur Erlangung des akademischen Grades
einer Doktorin der Medizin
genehmigte Dissertation

vorgelegt von

Dunja Anna Maria Gebert

aus Kiel

Berichter: Herr Professor
Dr. med. Rudolf Friedrich Töpper

Herr Universitätsprofessor
Dr. phil. Dipl.-Psych. Siegfried Gauggel

Tag der mündlichen Prüfung: 29. November 2006

Diese Dissertation ist auf den Internetseiten der Hochschulbibliothek online verfügbar.

INHALTSVERZEICHNIS

ZUSAMMENFASSUNG	1
1 EINFÜHRUNG IN DIE PROBLEMATIK	3
1.1 Einleitung	3
1.2 Sprache	3
1.2.1 Sprachareale und sprachdominante Hemisphäre	3
1.2.2 Aphasie	9
1.3 Transkranielle Magnetstimulation (TMS)	15
1.3.1 Einführung	15
1.3.2 Technische und physikalische Grundlagen	17
1.3.3 Sicherheitsaspekte	19
1.3.4 Transkranielle Magnetstimulation des motorischen Kortex	20
1.3.5 Transkranielle Magnetstimulation und Sprache	23
1.3.6 Therapeutische Anwendungen von transkranieller Magnetstimulation	25
1.4 Handmotorik und Sprache	27
1.5 Fragestellung und Hypothesen	30
2 METHODIK UND MATERIAL	32
2.1 Patienten	32
2.2 Geräte und Material	34
2.3 Versuchsaufbau	36
2.4 Auswertung	37
3 VERSUCHSDURCHFÜHRUNG	39
4 ERGEBNISSE	42
5 DISKUSSION	49
5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse	49
5.2 Kritische Würdigung	51
5.3 Vergleich der Ergebnisse mit bisherigen Untersuchungen	52
5.4 Wertung der Ergebnisse und Ausblick	57
6 LISTE DER VERWENDETEN ABKÜRZUNGEN	59

7	VERZEICHNIS DER ABBILDUNGEN, TABELLEN UND DIAGRAMME	60
7.1	Abbildungsverzeichnis	60
7.2	Tabellenverzeichnis	60
7.3	Verzeichnis der Diagramme	61
8	LITERATURVERZEICHNIS	62
9	ANHANG	74
9.1	Patientenerklärung	74
9.2	Einzelwerte	77
	DANKSAGUNG	78
	LEBENS LAUF	79

ZUSAMMENFASSUNG

Ein Schlaganfall kann mit einer Aphasie verbunden sein, die durch die Beeinträchtigung von Sprachverständnis sowie Sprachproduktion für die Betroffenen eine große Behinderung darstellt. Es wird allgemein angenommen, dass zur Kompensation dieser Sprachstörung Reorganisationsprozesse auf kortikaler Ebene stattfinden und dass diese plastischen Veränderungen zur teilweisen oder sogar vollständigen Rückbildung des Defizits führen. Die kortikale Reorganisation sprachlicher Funktionen nach einem Hirninsult ist schon Gegenstand mehrerer Studien gewesen, in denen u.a. die Rolle der zur Läsion kontralateralen Hemisphäre untersucht wurde.

In einer Studie an gesunden Probanden wurde gezeigt, dass die Erregbarkeit des kortikalen motorischen Handareals der sprachdominanten Hemisphäre während lauten Vorlesens erhöht ist (Meister et al., 2003). Dieses Ergebnis legt nahe, dass es eine funktionelle Verbindung zwischen den neuronalen Netzwerken gibt, die für Sprache und für Handmotorik zuständig sind, was die Beobachtung erklären könnte, dass Sprechen natürlicherweise von bewusster und unbewusster Gestik begleitet wird. Eine Untersuchung dieser Mechanismen bei Schlaganfall-Patienten mit Restaphasie könnte als Grundlage von neuen Therapien in der Rehabilitationsphase von Sprachstörungen dienen.

Die in dieser Arbeit angewandte Methodik basiert auf der funktionellen Kopplung zwischen Handmotorik und Sprache. Dabei wurde die Erregbarkeit des kortikalen primär motorischen Handareals während lauten Vorlesens bei Patienten mit Restaphasie nach linkshemisphärischem Insult mittels transkranieller Magnetstimulation (TMS) untersucht. Die TMS erlaubt es, kortikale Neurone nichtinvasiv zu reizen, indem durch ein kurzzeitig aufgebautes Magnetfeld ein elektrischer Stromfluss im Gehirn erzeugt wird. Die Antwort auf den Reiz lässt sich dann am Muskel als motorisch evoziertes Potential (MEP) ableiten.

Die vorliegende Studie untersucht die langfristige Wiederherstellung sprachlicher Funktionen bei Aphasikern; daher nahmen an den Versuchen nur Patienten teil, bei denen die Aphasie nach dem Insult mindestens 6 Monate bestand. Dadurch sollten Einblicke in die kortikale Reorganisation sprachlicher Funktionen nach einem Schlaganfall gewonnen werden. Studien mit funktioneller Bildgebung erbrachten bereits Hinweise, dass die nichtsprachdominante Hemisphäre bei der Restitution sprachlicher Funktionen nach einem Insult eine Rolle spielt. So ergab sich die Hypothese, dass bei Patienten mit Restaphasie die Erregbarkeit des

kortikalen motorischen Handareals bei lautem Vorlesen auch auf der nichtdominanten Hemisphäre erhöht ist.

Es konnte in dieser Arbeit gezeigt werden, dass lautes Vorlesen bei Patienten mit teilrestituierter Aphasie nach einem linkshemisphärischen Hirninsult die Exzitabilität des kortikalen motorischen Handareals beider Hemisphären signifikant erhöht, im Gegensatz zu Normalprobanden, wo bei einem identischen Versuchsparadigma eine Exzitabilitätssteigerung nur linkshemisphärisch nachweisbar war. Durch eine Kontrollbedingung wurde ausgeschlossen, dass die vorliegenden Ergebnisse auf eine alleinige Koaktivierung des primär motorischen Mundareals und des Handareals zurückzuführen sind.

Dieses Ergebnis weist auf eine funktionelle Kopplung von kortikalem motorischem Handareal und Sprachregionen auch auf der rechten Hemisphäre hin. Im Sinne dieser Kopplung deuten die vorliegenden Ergebnisse darauf hin, dass die rechte, nichtdominante Hemisphäre in die Sprachverarbeitung im Rahmen der kortikalen Reorganisation nach einem Insult einbezogen wird.

1 EINFÜHRUNG IN DIE PROBLEMATIK

1.1 Einleitung

Einführend in diese Arbeit wird auf die Sprache im Sinne von Sprachregionen, Sprachdominanz und Aphasien eingegangen. Anschließend wird die transkranielle Magnetstimulation sowohl in Bezug auf ihre Entstehungsgeschichte und die physikalischen Grundlagen als auch im Hinblick auf ihre Anwendung in Studien mit Magnetstimulation und in der Therapie dargestellt, um dann die Verbindung zwischen Handmotorik und Sprache aufzuzeigen, die sich mittels der TMS nachweisen lässt. Vor diesem Hintergrund werden die durchgeführten Versuche eingehend erläutert, deren Ergebnisse abschließend mit denen bisheriger Studien verglichen und diskutiert werden.

1.2 Sprache

1.2.1 Sprachareale und sprachdominante Hemisphäre

In der älteren Literatur unterscheidet man zwei Sprachgebiete, die nach den Erstbeschreibern ihrer Funktion „Broca-Areal“ und „Wernicke-Areal“ genannt werden bzw. „motorisches“ und „sensorisches Sprachzentrum“ (Abbildung 1.1).

Schon vor dem französischen Chirurgen Paul Broca haben andere Forscher wie Franz Joseph Gall, der Begründer der Phrenologie, über eine Zuordnung bestimmter geistiger Funktionen zu verschiedenen umschriebenen Gehirnregionen nachgedacht. Doch erst Broca lokalisierte durch die Sektion des Gehirns eines Patienten mit einer Hemiparese und Sprachstörung das Sprachzentrum in dem Gyrus frontalis inferior der linken Hemisphäre, wo sich eine umschriebene Läsion der Pars opercularis des Gyrus frontalis inferior fand (Broca, 1861). Dieses Areal wurde später als Broca-Areal bezeichnet (Abbildung 1.1) und ist insbesondere für die Initiation der Sprache bezüglich Wortlaut und Satzbau verantwortlich. Eine Schädigung dieser Region hat eine so genannte „Broca-Aphasie“ zur Folge, bei der die Sprachbildung stark beeinträchtigt ist.

Das zweite Sprachareal, auch das Wernicke-Areal oder die sekundäre Hörrinde genannt, liegt im Bereich des hinteren Drittels des Gyrus temporalis superior nahe dem Gyrus angularis

(Abbildung 1.1). Dieses Sprachzentrum ist nach dem Psychiater C. Wernicke benannt, der 1874 bei einem Patienten mit einer Läsion des temporoparietalen Kortex eine Sprachstörung beobachtete, die sich von der von Broca beschriebenen unterschied (Wernicke, 1874). Wernicke entwarf zusammen mit Lichtheim ein Modell zur Sprachgenerierung, wonach das Broca-Areal das Zentrum der Sprachverarbeitung und das Wernicke-Areal das Zentrum des Sprachverständnisses ist (Lichtheim, 1884). Diese Lokalisationslehre wurde durch Entwürfe von Geschwind gestützt, in denen sprachliche Funktionen bestimmten Hirnarealen zugeordnet wurden (Geschwind, 1972).

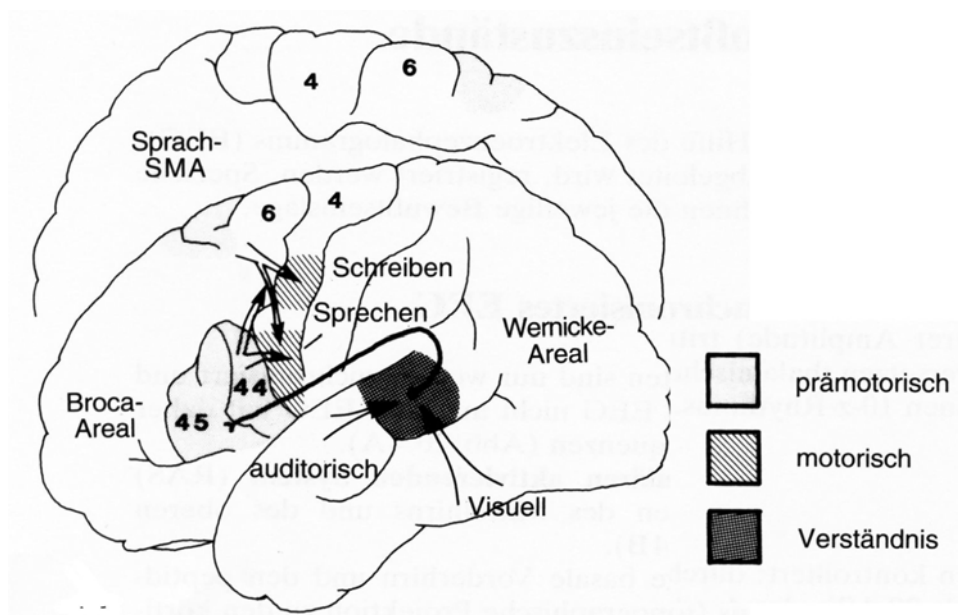


Abbildung 1.1: Lage des Wernicke- und Broca-Areals. Die Zahlen beziehen sich auf die cytoarchitektonische Einteilung nach Brodmann (1909). (aus Atwood und MacKay, 1994)

Nach heutigem Verständnis kann man das Sprachvermögen nicht in einem umschriebenen Kortexareal lokalisieren. Vielmehr ist man heute der Auffassung, dass an sprachlichen Prozessen verschiedene sprachrelevante Hirnareale wie auch Broca- und Wernicke-Areal beteiligt sind, die zusammen ein komplexes Neuronen-Netzwerk bilden. Dennoch gelten Broca- und Wernicke-Areal als entscheidende Schaltstätten in diesen neuronalen Schaltkreisen sprachlicher Leistungen.

Das Broca-Sprachzentrum empfängt seine Afferenzen u.a. von der primären und sekundären Hörrinde und neben anderen Assoziationsfeldern auch vom Gyrus angularis, der Schaltstelle zwischen visuellem und sprachlichem Kortex. Seine efferenten Fasern sendet es z.T. direkt,

aber größtenteils indirekt über Basalganglien bzw. Kleinhirn und Thalamus zum Gyrus praecentralis (Motorkortex), der dann die Gesichts-, Zungen-, Kehlkopf- und Atemmuskulatur so aktiviert, dass das vom Broca-Sprachzentrum initiierte Wort gesprochen wird (Trepel, 1995).

Das Wernicke-Zentrum erhält als sekundäre Hörrinde überwiegend Afferenzen aus der primären Hörrinde, den Heschl-Querwindungen. Im Wernicke-Areal werden die akustischen Impulse der primären Hörrinde interpretativ und integrativ verarbeitet, Laute werden als Wörter, Töne oder Geräusche erkannt. Dies wiederum setzt voraus, dass sich im Laufe der Entwicklung durch Lernprozesse in diesem Gebiet anatomische Schaltkreise gebildet haben, die ein Zuordnen des Gehörten zu Worten oder Klängen durch Erinnern ermöglichen. Des Weiteren empfängt das Wernicke-Areal afferente Impulse vom Gyrus angularis, was z.B. beim Schreiben oder Lesen eine herausragende Rolle spielt. Efferent verbunden ist das Wernicke-Zentrum im Besonderen mit dem Broca-Zentrum, das seine Funktion als Initiator der Sprache nur in Zusammenarbeit mit dem Wernicke-Areal ausüben kann, da Sprachbildung und Sprachverständnis zusammengehören (Trepel, 1995).

Wernicke postulierte als erster eine Verbindung zwischen Broca- und Wernicke-Areal. Diese Verbindung wurde später als Fasciculus arcuatus von Burdach beschrieben und von Dejerine bestätigt (Dejerine, 1895). Eine aktuelle Studie von Catani et al. (2005) zeigte nun, dass die verschiedenen Sprachareale der linken Hemisphäre durch zwei parallele Leitungsbahnen miteinander verbunden sind. Mittels Diffusionstensorbildgebung (DTI), die ermöglicht, die Richtung von Axonbündeln in der weißen Hirnsubstanz in vivo zu messen, konnte die Arbeitsgruppe eine indirekte Leitungsbahn darstellen, die durch den inferioren parietalen Kortex und parallel und lateral des klassischen Fasciculus arcuatus verläuft. Diese Bahn besteht aus einem anterioren Anteil, der das Broca-Areal mit dem inferioren parietalen Kortex verbindet, und einem posterioren Anteil, der den inferioren parietalen Kortex mit dem Wernicke-Areal verbindet. Die indirekte Leitungsbahn scheint nach Catani et al. mit Sprachfunktionen zusammenzuhängen, die auf der Semantik basieren, wohingegen die direkte Leitungsbahn, der Fasciculus arcuatus, mit phonologisch basierten Sprachfunktionen in Verbindung steht. Dabei betonen Catani et al. die Bedeutung des inferioren parietalen Kortex als separates Sprachareal mit Verbindung zu den klassischen Spracharealen. Da die mittels DTI dargestellten Faserverbindungen in einem Gebiet enden, das über das klassische Broca-Areal hinausgeht und Teile des Gyrus frontalis medius und des Gyrus praecentralis inferior

einschließt, sprechen die Autoren von Sprachgebieten im Gegensatz zu den Sprachzentren gemäß der Lokalisationslehre nach Lichtheim. Ebenso erstrecken sich die Fasern über das klassische Wernicke-Areal hinaus bis zum posterioren Anteil des Gyrus temporalis superior und medius. Die Ergebnisse dieser Studie stützen die These, dass sprachliche Prozesse eher über verschiedene Sprachgebiete verteilt sind und sich in Neuronen-Netzwerken abspielen als dass sie in einzelnen Zentren stattfinden.

Es ist von entscheidender Bedeutung, dass das Broca-Areal nur einseitig, und zwar in der damit definitionsgemäß dominanten Hemisphäre in seiner Funktion ausgeprägt ist. In dieser dominanten Hemisphäre steht auch in der sekundären Hörrinde das Verständnis der Sprache im Vordergrund. Wie schon erwähnt spricht man nach heutigem Kenntnisstand von einem komplexen Sprach-Netzwerk, das verschiedene sprachrelevante Hirnareale wie auch Broca- und Wernicke-Areal einschließt. Dieses Netzwerk ist um die Fissura sylvii angeordnet und in der dominanten Hemisphäre lokalisiert.

Durch Erforschung von Funktionsausfällen nach einseitiger Hirnschädigung erhielt man schon früh Hinweise auf eine funktionelle Asymmetrie der Großhirnhemisphären. Mit funktioneller Asymmetrie oder Dominanz ist nicht gemeint, dass es eine klare Zuordnung bestimmter Funktionen zur rechten oder linken Hemisphäre gibt, sondern dass die beiden Hemisphären an einer Funktionsausübung in unterschiedlichem Maße beteiligt sind. Aus der klinischen Beobachtung von Schlaganfallpatienten gewann man die Erkenntnis, dass meistens die linke Hemisphäre für Sprachleistungen dominant ist, was auch die Aphasieforschung zeigte. Des Weiteren lässt sich durch die reversible Funktionsblockierung einer Hemisphäre beim so genannten Wada-Test (auch „Intracarotid-Amobarbital Test“, IAT, siehe Wada und Rasmussen, 1960) bei Gesunden die sprachdominante Hemisphäre bestimmen. Mit diesem Test wird vor allem vor operativen Eingriffen die Sprachdominanz ermittelt. Die Sprachdominanz der linken Hemisphäre wurde sowohl mittels der Methoden der lateralisierten Reizdarbietung, d.h. der Gesichtsfeldabhängigen und der dichotischen Stimulation, als auch mittels funktionell-bildgebender Verfahren, vor allem durch die Positronen-Emissionstomographie (PET) und die funktionelle Kernspintomographie (fMRI), auch für Gesunde im Wesentlichen bestätigt (Hartje, 2002). So haben Breier et al. (1999) mithilfe der Magnetenzephalographie (MEG), die auch eine gute zeitliche Auflösung erlaubt, nicht nur die Sprachdominanz der linken Hemisphäre gezeigt, sondern auch je nach geforderter sprachlicher Leistung unterschiedliche intra- wie auch interhemisphärische

kortikale Netzwerke dargestellt. Eine andere MEG-Studie ergab bei einer Bildbenennungsaufgabe Aktivierungen des visuellen Kortex, des Wernicke-Areals, der Umgebung der primären Hörrinde, des Broca-Areals und seines homologen kontralateralen Areals und des für Mundbewegungen zuständigen Gebietes der Area 4 nach Brodmann (Salmelin et al., 1994).

Hervorzuheben ist, dass zwischen Händigkeit und Sprachdominanz eine Häufigkeitsbeziehung festgestellt wurde. So konnten Pujol et al. (1999) in ihrer fMRI-Studie bei einer Wortgenerierungsaufgabe bei 96 % ihrer rechtshändigen und 76 % ihrer linkshändigen Probanden eine linkshemisphärische Aktivierung zeigen. Von den übrigen 24 % der Linkshänder fand sich bei 14 % eine bilaterale Sprachrepräsentation und bei 10 % ein Vorherrschen der rechtshemisphärischen Aktivierung. Verschiedene Theorien wurden im Laufe der Zeit aufgestellt, die diese Beziehung zwischen Händigkeit und Ausprägung der Hemisphärendominanz erklären sollen. So ist die Asymmetrie der Händigkeit (etwa 90 % der Menschen bevorzugen die rechte Hand (Porac und Coren, 1981)) nach der „Right-Shift-Theorie“ von Annett (1991 und 1998) die Folge davon, dass ein einzelnes Gen die Entstehung der Sprachdominanz in der linken Hirnhälfte bevorzugt. Die damit verbundene Hemmung der neuronalen Entwicklung der rechten Hirnhälfte führt nach Annett bei etwa 80 % der Menschen als Nebeneffekt dazu, dass die motorische Geschicklichkeit der linken Hand beeinträchtigt ist.

Andere Modelle zur Entstehung der Hemisphärendominanz nehmen an, dass sich die Hemisphärendominanz für Sprache im Laufe der Hirnreifung aus ursprünglich bilateralen Sprachfunktionen entwickelt (Corballis, 1991; Selnes, 2000). Nach Springer und Deutsch (1995) sind auch nach vollzogener Hirnreifung und vollends ausgebildeter Sprachdominanz noch elementare sprachliche Verarbeitungsfunktionen in der nichtdominanten, rechten Hemisphäre vorhanden. Neuropsychologische Studien mit Split-Brain-Patienten, bei denen das die Hemisphären verbindende Corpus callosum operativ durchtrennt wurde, ergaben nämlich, dass die rechte Hemisphäre über umfangreichere rezeptive Sprachleistungen verfügt, als oft angenommen wurde (Zaidel, 1990). Auch die Theorie von Selnes (2000) geht davon aus, dass die beiden Hemisphären bezüglich ihrer sprachlichen Leistungen zum Zeitpunkt der Geburt relativ gleichwertig sind. So werden nach Selnes Sprachzentren der einen Hemisphäre während der Hirnentwicklung und des Spracherwerbs dadurch dominant, dass kontralaterale homologe Areale über das Corpus callosum gehemmt werden (Abschnitt 5.3).

Knecht et al. (2002) betonen, dass die Hemisphärenasymmetrie bezüglich sprachlicher Funktionen individuell unterschiedlich ausgeprägt ist. Studien mit funktioneller Bildgebung zeigten Personen mit lediglich schwacher Lateralität der Sprachfunktionen und bihemisphärischer Aktivierung während sprachlicher Aufgaben. Um die funktionelle Relevanz der Lateralität der sprachbezogenen Hirnaktivität einschätzen zu können, stimulierten Knecht et al. in ihrer Studie (2002) mittels TMS das linkshemisphärische Wernicke-Areal oder das homologe rechtshemisphärische Areal bei gesunden Probanden, die sich im Ausmaß der Lateralität der Sprachfunktionen unterschieden. Dabei fanden Knecht et al., dass sowohl die Seite als auch der Grad der Lateralität der sprachbezogenen Hirnaktivität mit der Anfälligkeit der Person für eine TMS-induzierte Störung der Sprachfunktionen korreliert. Personen mit einer schwachen Lateralität, bei denen also das Sprachnetzwerk mehr auf die beiden Hemisphären verteilt zu sein scheint, wurden durch die TMS weniger beeinflusst als Personen mit einer starken Lateralität der Sprachfunktionen.

Die jüngsten Theorien (u.a. Corballis, 2003; Meister et al., 2003 und 2004) vermuten eine starke evolutionsgeschichtliche Verbindung zwischen motorischen Handarealen und der Sprachentwicklung (Abschnitt 1.4).

Anatomische Asymmetrien der beiden Hemisphären wurden bereits Ende des 19. Jahrhunderts entdeckt. Morphologische Post-mortem-Untersuchungen ergaben, dass das Planum temporale, ein innerhalb der Wernicke-Region liegendes Gebiet, in 65 % der Fälle links ausgedehnter war als rechts (Geschwind und Levitsky, 1968). Auch für das Operculum frontale bzw. die Broca-Region konnte eine solche Asymmetrie gezeigt werden. Morphometrische In-vivo-Untersuchungen mittels Kernspintomographie haben die Asymmetrie des Planum temporale bestätigt und gezeigt, dass diese Asymmetrie bei Rechtshändern stärker ausgebildet ist als bei Linkshändern (Steinmetz et al., 1991; Jäncke et al., 1994). Diese Asymmetrie wird als mögliche anatomische Grundlage der Sprachdominanz der linken Hemisphäre diskutiert, wobei ein funktionell-anatomischer Zusammenhang bezüglich der Hemisphärenasymmetrie nicht ohne weiteres hergestellt werden kann.

Von Bedeutung ist ebenfalls, dass bei Aphasikern keine eindeutige Korrelation zwischen dem Ausmaß einer im Computertomogramm gesehenen Hirnläsion nach Insult und der jeweiligen Sprachstörung gefunden werden konnte (Willmes und Poeck, 1993).

1.2.2 Aphasie

Aphasien sind zentral bedingte Sprachstörungen, bei denen verschiedene Komponenten des Sprachsystems betroffen sind. Es können Beeinträchtigungen der Phonologie, des Lexikons, der Semantik und der Syntax auftreten. Dabei sind die aphasischen Störungen in allen sprachlichen Verarbeitungsmodalitäten zu finden: Sie beschränken sich nicht nur auf Sprechen und Verstehen, sondern zeigen sich auch beim Lesen und Schreiben. Aphasien sind von Störungen der Sprechmotorik, d.h. von Artikulationsstörungen (Dysarthrien), zu unterscheiden.

Den Aphasien liegt eine temporäre, dauerhafte oder progrediente Schädigung des oben schon beschriebenen Sprachnetzwerkes der sprachdominanten, meist linken Hemisphäre zugrunde, die Folge eines organischen Hirnschadens ist. Die häufigste Ursache für diese Schädigung ist eine akute umschriebene Durchblutungsstörung (80 %), also ein zerebraler Gefäßinsult. Aphasien können aber auch durch Schädel-Hirn-Traumen, Hirntumoren oder seltener durch Enzephalitiden oder Hirnabbauprozesse zustande kommen. Da es sich um eine erworbene Hirnschädigung handelt, bezeichnet man mit Aphasie meist eine Störung, die sich erst nach vollzogenem Spracherwerb ereignet.

Die Art und das Ausmaß einer Aphasie verändern sich im Krankheitsverlauf in Abhängigkeit von neurophysiologischen Rückbildungsmechanismen und vom Erfolg logopädischer Therapie. In der Akutphase, d.h. in den ersten 4 Wochen nach dem Auftreten aphasischer Störungen, erleben viele Patienten eine schnelle und zum Teil unerwartet starke Besserung. In einer Studie zum Spontanverlauf bei Aphasie-Patienten zwischen dem 1. und 7. Monat nach dem Hirninsult haben Willmes und Poeck (1984) die Patienten mittels Aachener Aphasie Test (AAT) 1, 4 und 7 Monate nach dem Ereignis untersucht. Bei 10 % der Patienten verbesserten sich die sprachlichen Leistungen nicht, dagegen zeigten sich bei 35 % nach 7 Monaten keine aphasischen Störungen mehr oder lediglich Restsymptome. Bei den übrigen Patienten konnten Unterschiede im ersten Beobachtungszeitraum (bis zum 4. Monat) im Vergleich zum zweiten Zeitraum festgestellt werden: Im ersten Zeitraum besserte sich die Symptomatik bei doppelt so vielen Patienten wie im zweiten, zudem war das Ausmaß der Verbesserung im ersten Zeitraum größer. Bei etwa 30 % der Patienten fand überdies ein Syndromwandel statt. In der Literatur besteht Einigkeit darüber, dass spätestens nach einem Jahr von einem chronischen Defizit auszugehen ist, was aber nicht ausschließt, dass durch logopädische Therapie weitere Verbesserungen zu erreichen sind (Kertesz, 1984).

Die Intensität der logopädischen Therapie ist von entscheidender Bedeutung: Bei stationärer 7-wöchiger gezielter logopädischer Behandlung konnten Besserungen, die einen spontanen Rückgang der Störungen übertrafen, bei knapp 80 % der Behandelten dokumentiert werden (Poeck et al., 1989).

Zur Diagnostik der Aphasien

Es wurden international verschiedene standardisierte Aphasie-Testverfahren für die klinische Diagnose entwickelt, die durch strukturierte Aufgaben aphasische Symptome der verschiedenen Sprachmodalitäten erfassen sollen, um Art und Ausmaß der Aphasie festzustellen. In Deutschland hat sich der von Huber et al. (1983) entwickelte Aachener Aphasie Test (AAT) durchgesetzt, der sich durch empirisch gut abgesicherte Konstruktionseigenschaften und gründlich nachgewiesene, insgesamt sehr zufrieden stellende Gütekriterien auszeichnet (Huber et al., 2002). Der AAT besteht aus 6 Teilen: Untersucht wird die Spontansprache, zur Auslese und Schweregradbestimmung wird der Token-Test durchgeführt, in den 4 weiteren Tests werden die Basisfähigkeiten der deutschen Sprache beim Nachsprechen, in der Schriftsprache, beim Benennen und beim Sprachverständnis geprüft. Die Punkte auf der Bewertungsskala sind durch mögliche aphasische Symptome genau festgelegt. Der AAT ermöglicht eine Auslese, eine Differenzierung in die aphasischen Standardsyndrome, die Bestimmung des Schweregrads, die Erhebung eines Profils der Störungen in den verschiedenen Sprachmodalitäten, eine sprachsystematische Beschreibung der Aphasie und die Erfassung von Veränderungen im Zeitverlauf unter Berücksichtigung der Spontanremission. Die Analyse der Spontansprache ist vor allem zur Verlaufsbeobachtung und damit auch zur Überprüfung der Effektivität der Therapie geeignet (Huber et al., 2002).

Zur Untersuchung von akuten Aphasien sollten der beschriebene AAT oder ähnliche Testverfahren nicht angewendet werden, da die Patienten oft nicht ausreichend belastbar sind und sich die aphasischen Symptome zu stark verändern. Es kann oft in den ersten Wochen noch nicht zwischen den Folgen eines schwerwiegenden strukturellen Hirnschadens und einer vorübergehenden funktionellen Sprachstörung differenziert werden. Dennoch ist es in dieser Akutphase wichtig, den Verlauf zu beurteilen und die sprachliche Stimulierbarkeit der Patienten zu ermitteln, um dementsprechend therapeutische Maßnahmen zu ergreifen. Vor diesem Hintergrund wurde der Aachener Aphasie Bedside Test entwickelt (AABT) (Biniek et

al., 1991), mit dem eine engmaschige Verlaufskontrolle während der ersten 3 Wochen nach dem schädigenden Ereignis möglich ist.

Des Weiteren kann über die Kommunikationsfähigkeit des aphasischen Patienten und über seine sprachliche Adaptation im Alltag mithilfe von Interviews, Rollenspielen und Fragebögen etwas erfahren werden (z.B. ANELT, Amsterdam-Nijmegen-Everyday-Language-Test, siehe Blomert und Buslach, 1997; CETI, Communicative Effectiveness Index, siehe Lomas et al., 1989).

Eine mehr wissenschaftliche Zielsetzung haben psycholinguistische Untersuchungsverfahren, die aus Modellen normaler Sprachverarbeitung hervorgegangen sind und neben der Einzelfallforschung auch der Prozessdiagnostik während der Therapie dienen.

Klassifikation der Aphasien

Seit Wernicke haben sich Forscher im Hinblick auf eine Klassifikation der Aphasien immer wieder bemüht, die verschiedenen Aphasieformen so darzustellen, dass sie Symptomkomplexe mit spezifischen Hirnläsionen in Verbindung brachten. In der Literatur finden sich verschiedene Klassifikationssysteme und Terminologien, angefangen von der klassischen Aphasielehre Wernickes (1874), der die „sensorische Aphasie“ beschrieb und diese der „motorischen“ gegenüberstellte, die auf Broca zurückzuführen ist, über die „rezeptive“ und „expressive Aphasie“ nach Weisenburg und McBride (1935) bis zu Howes (1964), der Aphasiker in „flüssig“ und „nichtflüssig“ sprechende einteilte. Dieses Prinzip hat Geschwind (1972) in seine Einteilung der Aphasien später übernommen. Die Kriterien für eine Klassifikation der Aphasien waren von jeher umstritten; die Darstellung hier beschränkt sich deswegen auf die Einteilung der Aphasien nach Huber et al. (2002).

Heute spricht man von 4 aphasischen Standardsyndromen, die in der Spontansprache typische Symptommuster aufweisen. Diese häufigsten Aphasieformen sind die globale Aphasie, die Wernicke-Aphasie, die Broca-Aphasie und die amnestische Aphasie. Daneben gibt es Nichtstandardaphasien wie die Leitungsaphasie und die transkortikale Aphasie. Diesen aphasischen Syndromen können verschiedene Hirnläsionen zugeordnet werden, allerdings nicht im engen Sinne der alten Zentrenlehre (Huber et al., 2002). Diese Einteilung in aphasische Standardsyndrome mit Leitsymptomen und mit der Zuordnung einer Läsionslokalisation bezieht sich auf vaskulär bedingte Aphasien, die mit rund 80% den überwiegenden Anteil der Aphasien darstellen. Bei anderen Ätiologien variiert die aphasische

Symptomatik stärker, weil sie durch neuropsychologische Begleitsymptome wie Aufmerksamkeits- und Gedächtnisstörungen überlagert wird; hinzu kommen nichtsprachliche Symptome wie eine Apraxie oder psychomotorische Verlangsamung.

In Bezug auf die aphasischen Syndrome differenzierte Poeck (1981 und 1983) zwischen „aphasischen Phänomenen“ und „Epiphänomenen“, wobei erstere auf die Störungen in der Sprachverarbeitung hinweisen und sich die Epiphänomene auf den Sprechfluss und das Kommunikationsverhalten beziehen.

Die aphasischen Standardsyndrome

Im Folgenden werden die aphasischen Standardsyndrome bzw. Gefäßsyndrome kurz durch ihre prototypischen Leitsymptome charakterisiert (nach Huber et al., 2002), wobei auf die Broca-Aphasie näher eingegangen wird, da die meisten der an dieser Studie beteiligten Aphasiker von dieser Form betroffen sind. Diese vaskulär bedingten Standardsyndrome der Aphasien lassen sich nach der Akutphase, d.h. 4-6 Wochen nach dem schädigenden Ereignis, mittels des AAT klassifizieren.

Der globalen Aphasie liegt vorwiegend ein Hauptstammverschluss der Arteria cerebri media zugrunde; demzufolge ist bei dieser schwersten Form der Aphasie die gesamte Sprachregion betroffen. Leitsymptome in der Spontansprache sind Sprachautomatismen (wiederkehrende formstarre Äußerungen, die weder lexikalisch noch syntaktisch in den Kontext passen), Stereotypien und Neologismen. Sowohl die Sprachproduktion als auch das Sprachverständnis sind massiv eingeschränkt, das Sprachverständnis ist noch schlechter als bei Wernicke-Aphasikern in einem vergleichbaren Verlaufsstadium. Patienten mit globaler Aphasie haben von allen Aphasieformen die schwerste Benennungsstörung. Der Sprechfluss ist stockend und von großer Sprech- und Sprachanstrengung sowie Dysarthrie begleitet, die Kommunikation ist schwer gestört.

Bei der Wernicke-Aphasie liegt die Läsion im dorsalen Teil des Temporallappens; dieser Teil entspricht dem Versorgungsgebiet der A. temporalis posterior. Sprachliche Leitsymptome sind phonematische wie auch semantische Paraphasien (lautliche Veränderung und bedeutungsmäßig fehlerhafter Gebrauch eines Wortes), Neologismen, Redefloskeln und eine deutliche Störung der Grammatik, die als Paragrammatismus bezeichnet wird. Bei den Benennungsaufgaben geben die Patienten auch paraphasische Antworten. Das Sprachverständnis ist bei Wernicke-Aphasikern stark gestört, was sich schon beim Ein-Wort-

Verständnis zeigt. Der Sprechfluss in der Spontansprache ist dagegen gut erhalten ebenso wie die Artikulation. In der Kommunikation fällt eine teilweise überschießende Sprachproduktion (Logorrhö) auf, die Kommunikationsfähigkeit ist stark eingeschränkt, vor allem bei „Jargon-Aphasie“, wenn der Patient keine zusammenhängende Information mehr vermitteln kann, sondern Wörter sinnlos aneinanderreicht.

Die Broca-Aphasie wurde immer einer Hirnläsion in der Broca-Region, der Brodmann-Area 44 und 45, zugeordnet. Computertomographische Untersuchungen haben aber gezeigt, dass die Läsion mehr dorsal von der Broca-Region im Marklager des Frontalhirns zu lokalisieren ist und auch meist auf die Insel übergreift (Blunk et al., 1981). Die Läsionen befinden sich im Stromgebiet der A. praerolandica. Nach Willmes und Poeck (1993) ist die chronische Broca-Aphasie mit einer bedingten Wahrscheinlichkeit von etwa 60 % einem vorderen Mediainfarkt zuzuweisen. Charakteristische Leitsymptome sind in erster Linie der Agrammatismus, womit eine Reduktion des Satzbaus und ein Fehlen der Grammatik gemeint ist, und auch phonematische Paraphasien. Bei der Broca-Aphasie handelt es sich um eine expressive Sprachstörung: Die syntaktische Struktur der Sätze ist stark vereinfacht bis hin zu Ein-Wort-Äußerungen, der Wortschatz ist ebenfalls eingeschränkt. Der Redestil der Broca-Aphasiker wird auch als „Telegrammstil“ bezeichnet. Parallel zur Lautsprache ist auch die Schriftsprache gestört: Es treten Paragraphien auf, die den phonematischen Paraphasien entsprechen, und die Sätze werden agrammatisch vereinfacht. Das Sprachverständnis ist nur mäßig beeinträchtigt. Auffällig ist ein beträchtlich verlangsamter Sprechfluss, die Patienten sprechen nicht nur mit großer Sprachanstrengung (Wortfindungsstörungen und Störungen bei der Wort- und Satzbildung), sondern auch mit großer Sprechanstrengung, die die sprechmotorischen Schwierigkeiten mit der Artikulation, der Phonation und dem Sprechrhythmus aufzeigt. Man spricht je nach Ausprägung der gestörten Sprechmotorik von dem Vorliegen einer Dysarthrie, die durch eine verwaschene mühevollen Artikulation mit Phonations- und Sprechrhythmusstörungen gekennzeichnet ist, oder einer Sprechapraxie, womit eine „erschwerter Aktivierung, Initiierung und Koordination von Sprechbewegungen“ gemeint ist (Huber et al., 2002). Die Kommunikationsfähigkeit ist hauptsächlich durch die Sprachanstrengung mittelgradig bis schwer eingeschränkt und durch die unsichere oder undeutliche Artikulation zusätzlich belastet. Solche Störungen der Sprechmotorik (Dysarthrie, Sprechapraxie) können also zusätzlich zur Aphasie vorhanden sein und müssen von ihr abgegrenzt werden.

Bei der amnestischen Aphasie ist die Zuordnung zu einer bestimmten Hirnläsion weit weniger sicher als bei den anderen Aphasiesyndromen, aber die eher kleinen Läsionen sind überwiegend temporoparietal kortikal oder subkortikal zu finden. Leitsymptome in der Spontansprache sind Wortfindungsstörungen, die der Patient durch diverse Ersatzstrategien zu kompensieren versucht. Dabei ist vor allem der Abruf des Lexikons gestört und weniger der Wortschatz selbst, da sich der Patient durch Hilfestellungen leicht stimulieren lässt. Es treten beide Arten von Paraphasien auf, semantische allerdings häufiger; der Satzbau ist vorwiegend intakt. Das Sprachverständnis ist nur minimal beeinträchtigt. Der Sprechfluss ist gut erhalten, es kommen aber Satzabbrüche und Suchverhalten vor. Die Kommunikationsfähigkeit ist lediglich leicht bis mittelgradig gestört.

Die Sonderform der Leitungsaphasie ist durch schwer gestörtes Nachsprechen gekennzeichnet. Ansonsten sprechen Patienten mit dieser Form der Aphasie meist flüssig, wobei allerdings viele phonematische Paraphasien auftreten. Das Sprachverständnis ist wenig gestört, jedoch ist die verbale Merkspanne niedrig.

Hingegen sind transkortikale Aphasien durch gut erhaltene Nachsprechfähigkeiten charakterisiert. Dabei unterscheidet man zwischen transkortikal-motorischer, transkortikal-sensorischer und gemischt-transkortikaler Aphasie, je nachdem ob die Störungsmerkmale der Broca- oder der Wernicke-Aphasie oder einer Mischung von beidem ähneln.

1.3 Transkranielle Magnetstimulation (TMS)

1.3.1 Einführung

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

Im Jahre 1870 führten Fritsch und Hitzig die ersten Versuche am freigelegten Hundegehirn durch und lösten durch elektrische Reizungen kontralaterale Muskelbewegungen aus (Fritsch und Hitzig, 1870). Diese Ergebnisse wurden kurze Zeit später von Ferrier (1875) für Primaten sowie von Bartholow (1874) für das menschliche Gehirn bestätigt. Bartholow reizte mit einer Nadelelektrode direkt das bei einer Patientin durch Ulzeration teilweise offenliegende Gehirn.

Mit Beginn des 20. Jahrhunderts fand die direkte elektrische Hirnstimulation dann breite Anwendung in der Neurochirurgie zur Untersuchung der lokalisierten Repräsentation kortikaler Funktionen. Die Ergebnisse von Grünbaum und Sherrington (1901) und von Penfield und Boldrey (1937) bildeten den Ausgangspunkt der Kartierung des motorischen und sensorischen Kortex. Die strenge somatotopische Gliederung des primären somatomotorischen Kortex wird durch den „Homunculus“ (Abbildung 1.2) veranschaulicht.

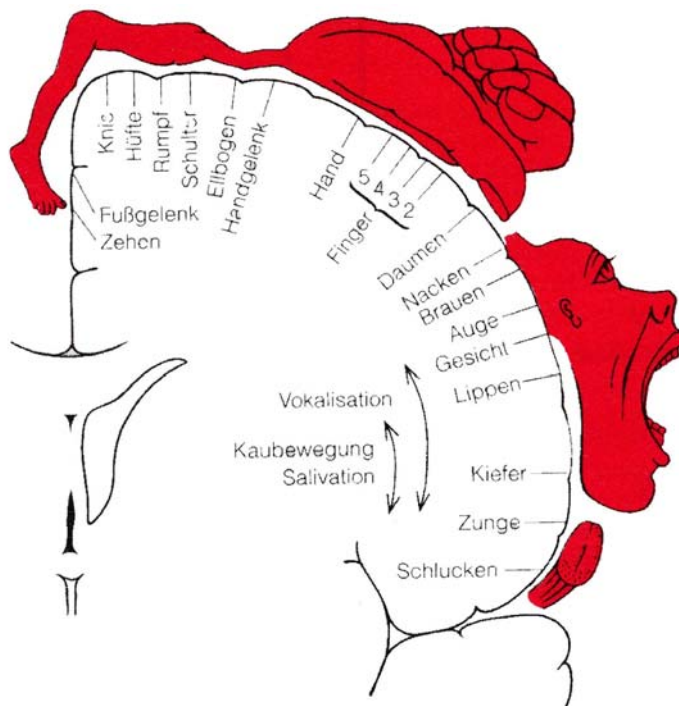


Abbildung 1.2: Homunculus nach Penfield (aus Trepel, 1995)

Ansätze, das Gehirn nicht nur direkt intraoperativ, sondern auch transkraniell elektrisch zu reizen, erwiesen sich aufgrund der Schmerzhaftigkeit der verwendeten Impulsreihen als nicht weiter durchführbar (Gualtierotti und Patterson, 1954). Im Jahre 1980 entwickelten Merton und Morton eine Methode, den Motorkortex transkraniell mit elektrischen Einzelimpulsen zu stimulieren, die sich allerdings ebenfalls als zu schmerzhaft für eine Verbreitung in der Diagnostik erwies (Merton und Morton, 1980).

So gelang erst der Entwicklung der transkraniellen Magnetstimulation kurze Zeit später der Durchbruch in der klinischen Diagnostik und experimentellen Neurophysiologie. Zuerst hatten Polson und seine Mitarbeiter 1982 mit einzelnen Magnetfeldimpulsen periphere Nerven stimuliert (Polson et al., 1982). Am 12.02.1985 führte A. Barker mit P. Merton als Versuchsperson am National Hospital in London zum ersten Mal eine transkranielle Magnetstimulation (TMS) des menschlichen Kortex durch (Barker et al., 1985).

Da diese neue, nahezu schmerzlose und nichtinvasive Methode wesentlich weniger Nebenwirkungen aufwies, fanden in den darauf folgenden Jahren viele Weiterentwicklungen und Modifikationen der TMS statt.

Es wurden neue Stimulationsspulen entwickelt, so genannte achtförmige oder Schmetterlings-Spulen, die eine mehr fokale Reizung des Kortex ermöglichen. Zu Beginn der neunziger Jahre wurden Stimulatoren geschaffen, mit denen auch höherfrequente Impulsfolgen von Magnetstimuli appliziert werden können. Diese Methode der so genannten repetitiven transkraniellen Magnetstimulation (rTMS) ist derzeit noch aufgrund der höheren Risiken eine experimentelle Technik im Gegensatz zur transkraniellen Magnetstimulation mit Einzelreizen, die sich als klinische Routinediagnostik etabliert hat.

Überdies haben verschiedene Arbeitsgruppen einen positiven Einfluss von rTMS auf die Stimmung depressiver Patienten nachgewiesen, so dass die rTMS auf diesem Gebiet in Zukunft eine Therapiealternative darstellen könnte (u.a. George et al., 1995 und 1999 sowie Pascual-Leone et al., 1996 a).

1.3.2 Technische und physikalische Grundlagen

Bei der transkraniellen Magnetstimulation (TMS) wird das Nervengewebe nicht direkt durch das Magnetfeld einer Stimulatorspule gereizt, sondern durch den elektrischen Strom, der nach dem Prinzip der elektromagnetischen Induktion im Gewebe hervorgerufen wird.

Das Prinzip der elektromagnetischen Induktion geht auf Faraday zurück, der 1831 in seinen Versuchen zeigte, dass ein sich zeitlich oder räumlich schnell änderndes Magnetfeld einen elektrischen Stromfluss in einem leitfähigen Material erzeugt. Wenn eine Spule von einem elektrischen Strom durchflossen wird, dann wird sie von einem Magnetfeld umgeben. Ändert sich nun mit Änderung des Stromflusses auch zeitlich das Magnetfeld, so wird in einer anderen elektrisch leitenden Spule oder hier in leitfähigem Gewebe ein in entgegengesetzter Richtung fließender Strom induziert (LENZ'sche Regel).

Die Stärke des Induktionsstromes ist dabei proportional zur Gewebeleitfähigkeit. So werden im Haut-, Fett- und Knochengewebe aufgrund des hohen spezifischen Widerstands nur geringe Ströme induziert, wohingegen im Nervengewebe und Liquor, die eine größere Leitfähigkeit besitzen, Ströme mit einer deutlich höheren Stromstärke erzeugt werden. Auf diese Weise können mit der TMS neuronale Strukturen im ZNS oder PNS nahezu schmerzfrei gereizt werden, da die niedrigen Induktionsströme in der Haut die Schmerzrezeptoren nicht zu erregen vermögen. Zur Stimulation von Nervengewebe sind allerdings hohe Magnetfeldstärken von 1-2 Tesla bzw. Stromstärken von bis zu 5000 Ampere für eine Zeit von 1-2 Millisekunden notwendig. Dies stellt eine große Anforderung an das für die Magnetstimulation erforderliche Material dar.

Bei einer TMS werden zwei miteinander verbundene Geräteeinheiten benötigt: Zum einen der Stimulator zur Erzeugung eines elektrischen Stroms, zum anderen die Magnetspule, in die sich der Strom entlädt, der die eigentliche Stimulation des neuralen Gewebes bewirkt. Diese beiden Bestandteile sind durch ein Elektrokabel so miteinander verbunden, dass die Magnetspule nach Belieben positioniert werden kann (Abbildung 2.1).

Die Magnetstimulation läuft nun in der folgenden Weise ab: Im Stimulator befindet sich ein Kondensator, der in einem elektrischen Feld mit hoher Feldstärke aufgeladen wird und sich dann kurzzeitig in die Spule entlädt, durch deren Spulenwindungen für etwa 1 Millisekunde ein Strom von bis zu 5000 Ampere fließt. Der Stromfluss erreicht sein Maximum nach 0,1 ms, um dann logarithmisch in ca. 0,9 ms auf 0 Ampere abzufallen (Jalinous, 1991). Diese Änderung des Stromflusses pro Zeiteinheit ist entscheidend für die Effektivität der

Stimulation, denn je schneller sich der Stromfluss ändert, um so größer ist die Intensität des induzierten Magnetfeldes und damit auch des elektromagnetisch induzierten Stroms im Nervengewebe (Barker et al., 1991). So entsteht das erforderliche Magnetfeld, das sich zeitlich genauso wie der Stromfluss in der Spule ändert – das Maximum der Feldstärke wird auch nach 0,1 ms erreicht. Es liegt annähernd symmetrisch ober- bzw. unterhalb der Spulenebene.

Die Stärke des Magnetfeldes hängt vom Abstand zur Spulenebene ab, wobei auf der Spulenoberfläche die größte magnetische Feldstärke direkt unter dem Spulenring gemessen wird (Jalinous, 1991). Mit zunehmender Entfernung von der Spulenoberfläche verlagert sich das Feld zur Spulenmitte hin (Cohen et al., 1990). Zum Spulenrand hin fällt das Magnetfeld unabhängig vom Abstand zur Spulenebene schnell ab, was in Abbildung 1.3 für eine achtförmige Spule gezeigt ist.

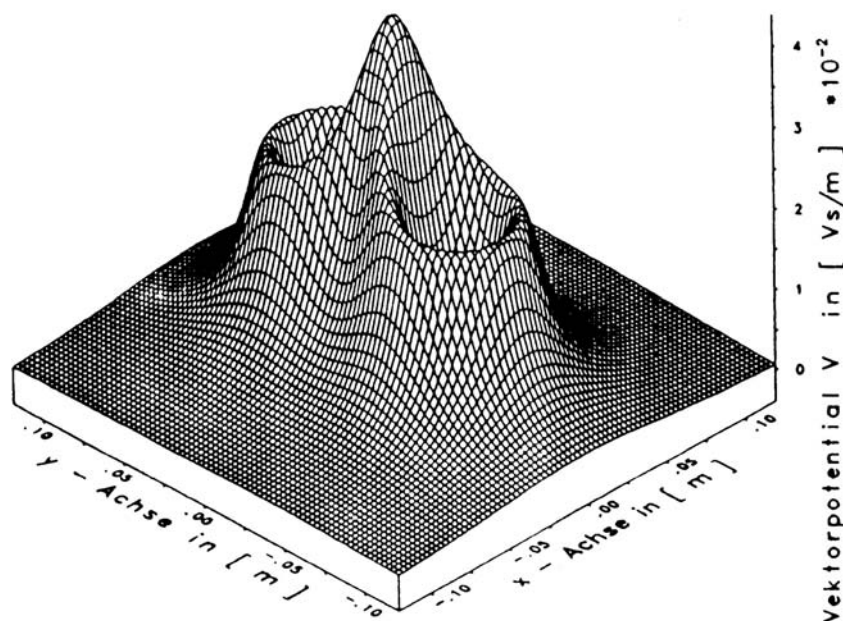


Abbildung 1.3: 3D-Darstellung des Magnetfeldes unter einer Doppelspule (aus Meyer, 1992)

Dieses sich zeitlich ändernde Magnetfeld ruft im Kortex ein elektrisches Feld hervor, das einen Stromfluss im Gewebe auslösen kann, der die Neurone depolarisiert und damit einen Reiz darstellt. Die maximalen elektrischen Feldstärken werden ebenfalls unter dem Spulenring erreicht, da der elektromagnetisch induzierte Strom direkt von der Änderung des induzierenden Magnetfeldes abhängt. Demzufolge wird das Nervengewebe mit großer Wahrscheinlichkeit unterhalb des Spulenringes gereizt (Cohen et al., 1990; Meyer et al.,

1991). Man kann allerdings mit der TMS nur höchstens 5 cm tief in das Gewebe eindringen bzw. einen Strom induzieren, eine Reizung tiefer gelegener Hirnstrukturen ist also nicht möglich.

Das Stimulationsverhalten der verschiedenen Magnetspulen hängt von ihrer Geometrie ab: Zirkuläre Spulen mit einem kleineren Durchmesser erreichen im Vergleich zu denen mit einem größeren Durchmesser eine fokālere Reizung des Gehirns bei einer geringeren Eindringtiefe des Stimulus. Die achtförmigen oder „Schmetterlingsspulen“ ermöglichen eine noch höhere Fokalität, da durch den entgegengesetzten Stromfluss in den beiden miteinander verbundenen Spulen ein maximales Magnetfeld am Berührungspunkt der Spulen entsteht (Weyh und Schreivogel, 1992). Dieser Spulentyp eignet sich demnach gut zur Untersuchung des menschlichen Kortex und wurde auch bei den Versuchen in dieser Arbeit verwendet.

1.3.3 Sicherheitsaspekte

Die kontrollierte Anwendung von transkranieller Magnetstimulation mit Einzelreizen gilt unter Beachtung einiger Sicherheitsaspekte, die im Folgenden dargestellt werden, als sicher. Das bestätigten Chokroverty et al. (1995) durch eine Reihe quantitativer Untersuchungen und psychologischer Tests an einer Gruppe gesunder Probanden.

Dennoch sollten einige Kontraindikationen beachtet werden: Die transkranielle Magnetstimulation darf nicht bei Personen angewandt werden mit metallischen oder anderen magnetischen Teilen im oder am Kopf wie Ohrimplantate, Gefäßclips oder Granatsplitter, da durch eine mögliche Krafteinwirkung der Stimulation auf diese Implantate das umliegende Gewebe geschädigt werden könnte. Metallische Zahnfüllungen stellen kein Risiko dar. Als weitere Kontraindikationen gelten Herzschrittmacher und andere implantierte Elektronikteile, da es zu einer Störung dieser Geräte kommen kann. Bei Patienten mit frischem Myokardinfarkt sollte die TMS wegen möglicher Effekte auf das kardiale Reizleitungssystem ebenfalls nicht eingesetzt werden.

Auch wenn sich die Einzelreizstimulation durch ihre Schmerzlosigkeit auszeichnet und als sicher angesehen werden kann, so bestehen dennoch einige Risiken. Die transkranielle Magnetstimulation des zentralen Nervensystems birgt wie die elektrische Stimulation die Gefahr, einen epileptischen Anfall auszulösen. Allerdings wurde bislang nur bei Patienten mit

einem vorbestehenden Epilepsie-Risiko über die Triggerung epileptischer Anfälle durch TMS mit Einzelreizen berichtet, nicht jedoch bei gesunden Personen. Beispielsweise beschrieben Hömberg und Netz (1989) den Fall eines Patienten mit einem rechtsseitigen Mediainfarkt, der durch TMS der betroffenen Hemisphäre einen sekundär generalisierten Anfall erlitt.

Im Gegensatz dazu wurde in mehreren Untersuchungen gezeigt, dass die repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) sowohl bei prädisponierten als auch bei gesunden Personen epileptische Anfälle provozieren kann (Pascual-Leone et al., 1992a und 1993). Aus diesen Erfahrungen heraus wurden Sicherheitsrichtlinien in Bezug auf die Reizdauer und -frequenz aufgestellt (Wassermann, 1998), und die Geräte wurden in ihrer Leistung beschränkt.

Als eine häufige Nebenwirkung der TMS kann nach der Stimulation vorübergehend ein Kopfschmerz auftreten, der durch die Stimulation von Muskeln und Nerven in der Umgebung der Spule zustande kommt und auf Antiphlogistika anspricht.

Außerdem ist zu beachten, dass bei der Entladung der Magnetspule ein wenige Millisekunden dauerndes Klickgeräusch entsteht. Unter bestimmten Stimulationsbedingungen wurden dadurch im Tierversuch Hörschäden nachgewiesen (Counter et al., 1991). Da die gebräuchlichen Standardstimulatoren und -spulen einen Schalldruckpegel bis zu 124 dB (in 5 cm Entfernung 117 dB) erreichen und es sich nur um kurzzeitige Spitzenbelastungen handelt, wären laut Arbeitssicherheitsrichtlinien mehrere tausend Stimuli pro Tag zulässig. Auch wenn in einer audiologischen Studie (Pascual-Leone et al., 1992b) keine Hörschäden beim Menschen durch die Applikation von TMS festzustellen waren, wird dennoch das Tragen eines Gehörschutzes befürwortet.

1.3.4 Transkranielle Magnetstimulation des motorischen Kortex

Bei der transkraniellen Magnetstimulation des motorischen Kortex bewirkt der durch das Magnetfeld induzierte Stromfluss eine Depolarisation der Neurone, die in dem Kortexareal unmittelbar unter der Spule liegen. Es wird angenommen, dass dadurch im primär motorischen Kortex im Bereich des Gyrus praecentralis vor allem die oberflächlich liegenden Interneurone erregt werden, die transsynaptisch die Pyramidenzellen aktivieren (Amassian und Cracco, 1987). Über die Pyramidenbahn und die von mehreren erregenden

postsynaptischen Potentialen gebildeten Impulssalven werden daraufhin die α -Motorneurone im Rückenmark erregt (Meyer, 1992). Dies führt zu einem unwillkürlichen Zucken der entsprechenden Muskeln. So lassen sich durch TMS Kontraktionen verschiedener Muskelgruppen oder einzelner Muskeln der kontralateralen Seite gemäß ihrer Repräsentation im Motorkortex, der Area 4 nach Brodmann, auslösen (Cohen et al., 1991; Meyer et al., 1991).

Bei Stimulation der motorischen Repräsentationsgebiete der oberen Extremität kommt es überwiegend zu Beugebewegungen der kontralateralen Finger, des Handgelenkes und des Ellenbogens. Dies hängt mit der stärkeren Kraftentwicklung der Flexoren aufgrund der im Vergleich zu den Extensoren günstigeren Hebelarme zusammen. Dabei können allerdings keine komplexeren Bewegungsabläufe herbeigeführt werden, sondern lediglich einfache Kontraktionen. Die Reizschwelle der kortikal ausgelösten Antworten der Handmuskeln ist hierbei deutlich niedriger als die der Unter- bzw. Oberarmmuskeln.

Um diese Reizung des primär motorischen Kortex mittels transkranieller Magnetstimulation mit einer objektiven Methode zu messen, können so genannte motorisch evozierte Potentiale (MEP) mittels Oberflächen-Elektromyographie (EMG) abgeleitet werden. Damit sind nach Murray (1992) die von Muskeln, peripheren Nerven oder dem Rückenmark abgeleiteten elektrischen Potentiale gemeint, die eine Antwort auf die Reizung des motorischen Kortex oder motorischer Leitungsbahnen innerhalb des zentralen Nervensystems darstellen. Die gängigste Methode ist die Ableitung von Muskelsummenaktionspotentialen, d.h. von den zu einem Potentialverlauf aufsummierten Aktionspotentialen der einzelnen motorischen Einheiten eines Muskels. Abgeleitet wird mit Oberflächen Elektroden über dem jeweiligen Muskelbauch (Abbildung 1.4). Diese Methode der Ableitung wurde auch in dieser Studie angewandt.

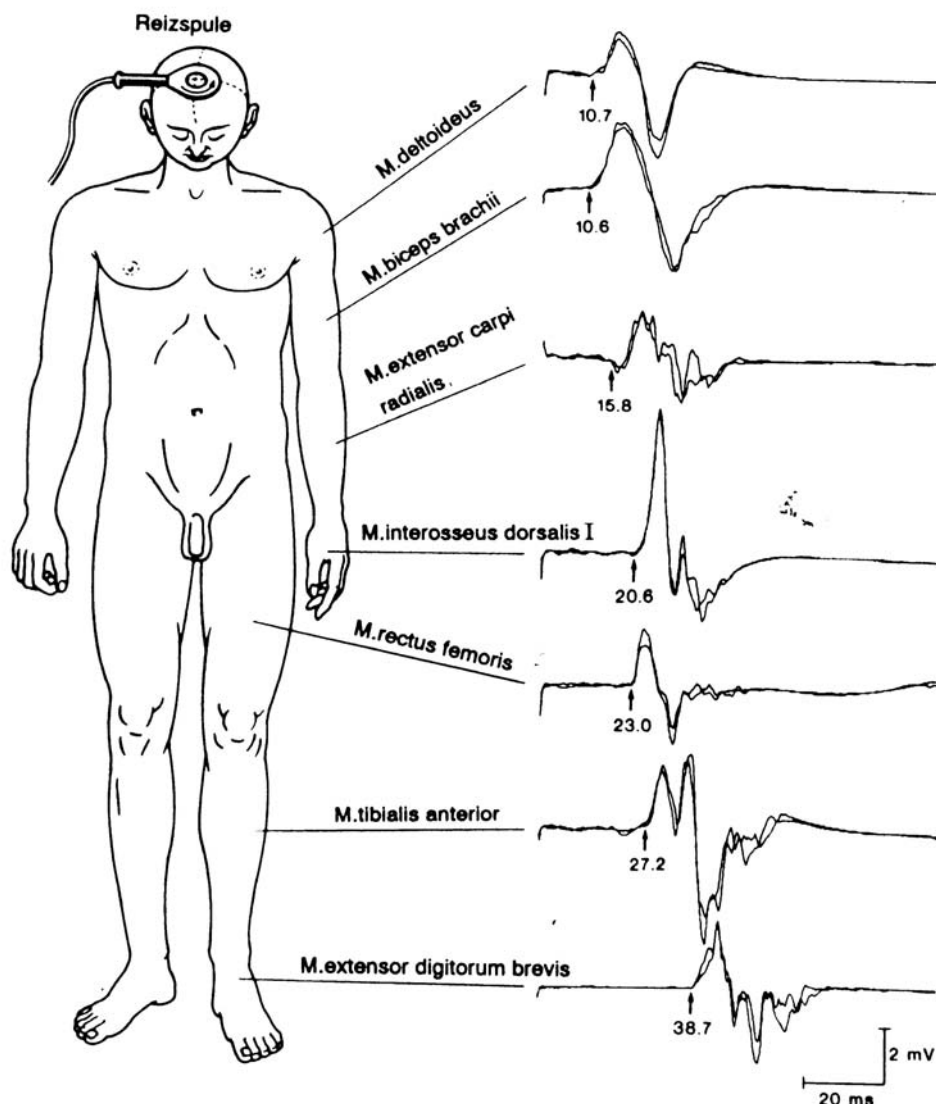


Abbildung 1.4: Ableitung von Muskelsummenaktionspotentialen, ausgelöst mittels TMS (aus Meyer, 1992)

Die auf diese Weise erhaltenen motorisch evozierten Potentiale weisen je nach Muskel eine Latenzzeit von 10 bis 40 ms nach der Kortextstimulation auf, und zwar bei den Handmuskeln eine Latenzzeit von 19 bis 25 ms. Vergleicht man diese mit der Latenzzeit nach Stimulation von Spinalwurzeln, erhält man eine zentrale motorische Leitungszeit von etwa 5-8 ms. Die Amplitude der Potentiale liegt in Abhängigkeit von der Reizstärke zwischen 50 μ V und 20 mV (King und Chiappa, 1990). So ist die transkranielle Magnetstimulation eine etablierte neurophysiologische Methode zur Untersuchung des motorischen Kortex (Barker et al., 1985) und findet in der Diagnostik Anwendung bei der Bestimmung der zentralmotorischen Leitungszeit.

1.3.5 Transkranielle Magnetstimulation und Sprache

Anfangs wurde die TMS hauptsächlich in der klinischen Routine zur Messung der zentralmotorischen Leitungszeit nach Stimulation des Motorkortex angewandt (wie in Abschnitt 1.3.4 beschrieben). Zunehmend entdeckte man jedoch, dass die TMS neben den Effekten auf den motorischen Kortex auch zur Erforschung anderer Bereiche des zentralen Nervensystems eingesetzt werden kann wie zur Untersuchung kognitiver Leistungen. So fand die TMS auch Anwendung bei der Untersuchung der funktionellen Organisation des Kortex bei Sprachprozessen.

Eine Wortbildung durch Magnetstimulation konnten Cracco et al. (1990) zwar nicht herbeiführen, aber sie konnten eine kurze Unterbrechung des Sprechens bei Probanden erzielen, wenn diese während des Sprechens mit Magnetstimuli im Bereich des Broca-Areals gereizt wurden. Unterschiede zwischen den beiden Hemisphären ergaben sich nicht. Pascual-Leone et al. (1991) zeigten dann in ihrer Studie mit Epilepsiepatienten, dass sich mittels repetitiver Magnetstimulation (rTMS) über frontotemporalen Arealen der linken Hemisphäre während des lauten Zählens eine Unterbrechung des Sprechens, ein „speech arrest“, auslösen lässt. Diese Ergebnisse konnten daraufhin von mehreren Gruppen (u.a. Michelucci et al., 1994; Jennum und Winkel, 1994; Epstein et al., 1996) reproduziert werden, sei es in Form einer Verlangsamung der Sprechgeschwindigkeit, einer vorübergehenden Unfähigkeit zu sprechen oder einer erhöhten Fehlerrate. So konnten Michelucci et al. (1994) und Jennum und Winkel (1994) eine Unterbrechung des Sprechens bei 7 von 14 bzw. 14 von 21 Epilepsiepatienten hervorrufen. Epstein et al. (1996) gingen in ihrer Studie der Frage nach optimalen Stimulationsparametern nach, um die Unterschiede der Arbeitsgruppen in der Methodik zu verringern, und zeigten, dass sich auch mit Stimulationsfrequenzen von 2–8 Hz sprachliche Funktionen beeinflussen lassen.

Über den ursächlichen Ort des Effektes wurden verschiedene Theorien aufgestellt: So ist z.B. nach Epstein et al. (1996) der „speech arrest“ einem Effekt auf die Muskeln, die Mund und Kiefer innervieren, zuzuschreiben. Dagegen vermuteten Pascual-Leone et al. (1991), dass der „speech arrest“ durch eine Störung der Sprachprozesse selbst zustande kommt. Stewart et al. (2001) fanden in ihrer rTMS-Studie mit Normalprobanden zwei verschiedene Formen von „speech arrest“, einmal bei einer mehr posterioren Stimulation auf der linken und auch auf der rechten Hemisphäre assoziiert mit einer Aktivität des Musculus mentalis und das andere Mal bei einer mehr anterioren Stimulation auf der linken, nicht aber auf der rechten Hemisphäre

unabhängig von dieser Muskelaktivität. So gibt es nach Stewart et al. (2001) zwei qualitativ verschiedene Formen der Unterbrechung des Sprechens, eine motorische und eine nichtmotorische, abhängig von dem Ort, an dem mittels Magnetstimulation gereizt wird. Eine durch Magnetstimulation induzierte Unterbrechung des Sprechens, die nichtmotorischen Ursprungs und auf eine Hemisphäre beschränkt ist, könnte demnach zur Bestimmung der sprachdominanten Hemisphäre dienen. So stimmen auch die Ergebnisse der verschiedenen Studien bei der Ermittlung der sprachdominanten Hemisphäre mit den Resultaten des normalerweise dazu verwendeten invasiven „Intracarotid-Amobarbital Tests“ (IAT oder Wada-Test, siehe Wada und Rasmussen, 1960) überein.

In der jüngsten Studie von Aziz-Zadeh (2005) wurden Probanden während lauten und inneren Sprechens von Silben mittels rTMS über zwei Stellen im linken Frontallappen stimuliert: Einmal über einer motorischen Stelle, dem praemotorischen Kortex (posteriore Stimulation), und dann über einer nichtmotorischen Stelle, dem Broca-Areal (anteriore Stimulation). Ebenso wurde über homologen rechtshemisphärischen Gebieten stimuliert. Durch die Stimulation über beiden linkshemisphärischen Stellen ließ sich ein „speech arrest“ auslösen, und zwar bei lautem wie auch bei innerem Sprechen. Damit zeigt diese Studie, dass sowohl das Broca-Gebiet als auch der praemotorische Kortex der linken Hemisphäre auch beim inneren Sprechen beteiligt sind, wie sie es beim lauten Sprechen sind. Beide Areale scheinen somit für Sprache wesentlich zu sein, auch wenn keine motorische Aktivität gefordert ist. Im Gegensatz dazu ruft die rTMS über dem rechten praemotorischen Kortex einen „speech arrest“ während lauten, nicht aber während inneren Sprechens hervor. In diesem Fall scheint der „speech arrest“ auf eine motorische Einwirkung auf die Sprachproduktion zurückzuführen zu sein („kortikale Dysarthrie“), die mit der Aktivierung oro-fazialer Muskeln zusammenhängt.

Neben diesen inhibitorischen Effekten von TMS auf sprachliche Leistungen konnten aber auch fazilitierende Effekte in verschiedenen Studien gezeigt werden. So konnten Töpper et al. (1998) durch Stimulation mit Einzelreizen über dem Wernicke-Areal der Probanden eine Verkürzung der Benennlatenz bei einer Bildbenennungsaufgabe bewirken. Dies ist nach Töpper et al. auf eine kurzzeitige Voraktivierung der Neurone zurückzuführen, die die lexikalischen Prozesse bei der Bildbenennung vermitteln.

Diese Ergebnisse konnten durch die Studie von Mottaghy et al. (1999) bestätigt werden, in der eine signifikante Verkürzung der Benennlatenz bei Normalprobanden durch

hochfrequente repetitive Magnetstimulation (20 Hz) des Wernicke-Areals von zwei Sekunden Dauer erreicht werden konnte (vgl. auch Sparing et al. (2001)). Dabei wurde mit einer Reizintensität von 55 % der maximalen Leistung stimuliert; bei verringerter Stimulationsstärke von 45 % bzw. 35 % konnte dieser Effekt nicht mehr nachgewiesen werden. Die Beschleunigung des Benennens überdauerte die eigentliche Stimulation weniger als zwei Minuten. Diese Fazilitierung der Benennung scheint spezifisch für die Stimulation über dem Wernicke-Areal zu sein, da sich bei rTMS des Broca-Areals, des primären visuellen Kortex und des zum Wernicke-Areal homologen Areals der rechten Hemisphäre keine Änderungen der Benennlatenz zeigten.

1.3.6 Therapeutische Anwendungen von transkranieller Magnetstimulation

Bei verschiedenen neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen konnten therapeutische Effekte der TMS beobachtet werden, die Anlass zur Hoffnung geben, dass die TMS zukünftig eine Therapiealternative auf diesen Gebieten darstellen könnte. Insgesamt befinden sich diese therapeutischen Anwendungen der TMS aber noch im experimentellen Stadium.

In mehreren Studien wurde der Einsatz von repetitiver Magnetstimulation (rTMS) bei pharmakotherapie-resistenten Depressionen untersucht: Zuerst berichteten Hoflich und Kasper (1993) über einen positiven Einfluss von rTMS auf die Stimmung zweier depressiver Patienten, die in Abständen wiederholt mit rTMS über dem frontalen Kortex stimuliert wurden. Dann konnten auch George et al. (1995 und 1997) und Pascual-Leone et al. (1996a) antidepressive Effekte der rTMS dokumentieren: Eine mehrfache rTMS über der linken Präfrontalregion führte bei Patienten mit Major Depression zu einer signifikanten Verminderung der Depressionswerte, wie durch Fragebögen belegt werden konnte. Gesunde Probanden dagegen ordneten in einer Studie von Pascual-Leone et al. (1996b) ihre Stimmung nach rTMS über dem linken präfrontalen Kortex im Vergleich zum Ausgangswert als trauriger ein. Inzwischen sammelt die „Avery-George-Database“ im Internet (Avery und George) die Ergebnisse und Stimulationsparameter der Studien, die sich mit den Effekten der rTMS zur Behandlung von Depressionen befassen.

Auch bei anderen psychiatrischen Erkrankungen wurden therapeutische Effekte der rTMS erforscht: So gab es Untersuchungen mit Patienten mit Zwangsstörungen (Greenberg et al.,

1997), mit schizophrenen Psychosen (Geller et al., 1997; Feinsod et al., 1998) und mit posttraumatischen Belastungsstörungen (Grisaru et al., 1998; McCann et al., 1998).

Studien von Pascual-Leone et al. (1994a,b und 1995) zur Anwendung der rTMS bei Patienten mit Morbus Parkinson zeigten, dass eine niederfrequente Stimulation des motorischen Kortex zu einer Verkürzung der Reaktionszeit führen kann. Neuere Studien ergaben signifikante Besserungen der Parkinsonsymptomatik nach mehrtägiger Stimulation (Mally und Stone, 1999), Siebner et al. (1999a) wiesen eine Abnahme der Bradykinesie nach rTMS bei Parkinsonpatienten nach. Ebenfalls konnte bei Patienten, die unter Schreibkrämpfen litten, eine Verbesserung der Handschrift nach unerschwelliger rTMS mit einer Stimulationsfrequenz von 1Hz erreicht werden (Siebner et al., 1999b).

Bei Patienten, die nach traumatischem Ausriss des Brachialplexus an chronischen Phantomschmerzen litten, konnte eine Stimulation mit rTMS über dem kontralateralen Parietalkortex die Schmerzintensität für kurze Zeit mindern (Boroojerdi et al., 1998).

Des Weiteren wurde der mögliche therapeutische Einsatz von niederfrequenter rTMS bei Patienten mit medikamentös schlecht behandelbaren Epilepsien untersucht (Tergau et al., 1999).

Martin et al. (2004) konnten schließlich bei Aphasiepatienten mit einer chronischen, nichtflüssigen Aphasie einen therapeutischen Erfolg erlangen. Durch niederfrequente rTMS des posterioren Anteils der Area 45 der rechten Hemisphäre (homolog dem Broca-Areal der linken Hemisphäre) verbesserte sich die Bildbenennung signifikant.

Insgesamt haben die therapeutischen Anwendungen der TMS aber noch keinen Durchbruch erzielt und befinden sich noch weitestgehend im experimentellen Stadium. Es wäre allerdings denkbar, dass die TMS zur Kontrolle von Therapieverläufen angewandt werden und auch als prognostischer Nachweis dienen könnte.

1.4 Handmotorik und Sprache

Aus klassischer Sicht handelt es sich bei den für Sprachprozesse zuständigen Hirnregionen und den Kortexarealen für die Extremitätenmotorik um zwei getrennte neuronale Systeme. Verschiedene neuropsychologische und neurophysiologische Studien sowie Verhaltensstudien legen hingegen nahe, dass es eine funktionelle Verbindung zwischen den neuronalen Netzwerken gibt, die für Sprache und für Handmotorik zuständig sind. Die Ergebnisse dieser Studien könnten also eine Erklärung sein für die Beobachtung, dass Sprechen natürlicherweise von bewusster und unbewusster Gestik begleitet wird.

Drei TMS-Studien haben gezeigt, dass Vorlesen eine spezifische Wirkung auf die Aktivität von Motorkortexarealen hat, die nicht an der Sprache beteiligt sind. So führten Tokimura et al. (1996) bei Normalprobanden eine Studie durch, in der mittels TMS die Erregbarkeit des motorischen Handareals während leisen Lesens, während lauten Vorlesens eines Textstückes, während spontanen Sprechens und während Lautäußerungen ohne Sprache untersucht wurde. Die mittels EMG abgeleiteten Antwortpotentiale, die in der rechten Hand durch Stimulation des linken Motorkortex mithilfe von TMS hervorgerufen wurden, waren während des lauten Vorlesens erhöht. Diese erhöhten Antwortpotentiale haben ihre Ursache in einer gesteigerten Erregbarkeit des motorischen Handareals auf der sprachdominanten Hemisphäre während lauten Vorlesens. Es zeigte sich allerdings auch eine erhöhte Erregbarkeit der motorischen Handareale beider Hemisphären während des spontanen Sprechens. Eine solche erhöhte EMG-Aktivität war während der Lautäußerungen ohne Sprechen nicht zu finden.

Die Studie von Seyal et al. (1999), in der eine ähnliche Methodik verwendet wurde, bestätigte die Ergebnisse von Tokimura et al. Sie zeigte darüber hinaus, dass auch die Erwartung der Leseaufgabe, ausgelöst durch ein Warnsignal, und das Lesen eines einzelnen Wortes mit einer erhöhten Erregbarkeit des motorischen Handareals auf der dominanten Hemisphäre einhergeht.

Meister et al. (2003) untersuchten in ihrer Studie mit Normalprobanden, die die Vorläuferstudie zu der vorliegenden Arbeit ist, mithilfe von TMS neben der Erregbarkeit des motorischen Handareals die des motorischen Beinareals während lauten Vorlesens. Das Vorlesen hatte keine signifikanten Auswirkungen auf die Erregbarkeit des motorischen Beinareals, so dass der Effekt des Vorlesens wahrscheinlich für das motorische Handareal spezifisch ist. Des Weiteren wurden die motorisch evozierten Potentiale (MEP) zu definierten Zeitpunkten vor, bei und nach dem Vorlesen abgeleitet. Die Erregbarkeit des motorischen

Handareals der dominanten Hemisphäre war nur während des Vorlesens erhöht, der Effekt hielt allerdings über die gesamte Dauer des Sprechens an. Diese Ergebnisse passen nach Meister et al. (2003) in eine Theorie, die eine starke evolutionsgeschichtliche Verbindung zwischen motorischen Handarealen und der Sprachentwicklung vertritt. Diese Theorie stützt sich auf Untersuchungen von Arbib und Rizzolatti (1997) und Rizzolatti und Arbib (1998), die so genannte „Spiegel-Neurone“ fanden, die sowohl während der Beobachtung einer Tätigkeit als auch während der Ausführung dieser Tätigkeit wie z.B. des Greifens nach einem Gegenstand aktiv sind. Diese Neurone wurden in einem Kortexareal bei Makaken entdeckt, welches dem Broca-Areal des Menschen zu entsprechen scheint (Gallese et al., 1996). Dieses neuronale System stellt somit wahrscheinlich eine phylogenetisch alte Verbindung zwischen dem Ausführen einer Tätigkeit und der Kommunikation darüber dar und ist damit eine wichtige neuronale Grundlage der Sprachentwicklung (Corballis, 2003); zu weiteren Studien zu dem Spiegelneuronen-System siehe die Übersicht bei Rizzolatti und Craighero (2004).

Interessanterweise ergab eine weitere TMS-Studie von Flöel et al. (2003), dass auch das Hören und Verstehen von Sprache das motorische Handareal aktiviert.

Umgekehrt ist hinlänglich bekannt, dass eine motorische Aktivierung in Form von Gestik auch sprachliche Äußerungen faszilitieren kann. Rauscher et al. (1996) beobachteten Normalprobanden, die einen Zeichentrickfilm beschreiben sollten und dabei einmal während des Sprechens gestikulieren durften und das andere Mal nicht. Die Arbeitsgruppe fand, dass das Beschreiben von räumlichen Sachverhalten erschwert war, wenn das Gestikulieren nicht erlaubt war. Durften die Probanden hingegen gestikulieren, taten sie es häufiger beim Beschreiben von räumlichen Sachverhalten als beim Beschreiben von anderen Inhalten, wodurch das Sprechen flüssiger wurde. Diese Ergebnisse sprechen dafür, dass das Gestikulieren zumindest während des Sprechens über räumliche Sachverhalte den Zugriff auf das mentale Lexikon erleichtert.

Des Weiteren fanden Hanlon et al. (1990), dass Aphasiepatienten das Benennen von Gegenständen leichter fällt, wenn sie mit ihrem dominanten Arm auf den präsentierten Gegenstand zeigen. Dieser Effekt zeigte sich nur bei den „nichtflüssigen“ Aphasieformen, nicht bei der Wernicke-Aphasie. Dabei faszilitierte die Aktivität des rechten proximalen motorischen Systems (Bewegen des Schultergürtels beim Zeigen auf den Gegenstand mit dem ganzen Arm) das Benennen stärker als die Aktivität der rechten Hand oder eine vergleichbare Geste mit dem linken Arm.

Auch die neuropsychologische Studie von Hadar et al. (1998), die den Zusammenhang von Gestik und Sprachprozessen bei Patienten mit einem Hirnschaden untersuchte, zeigt, dass die Wortfindung durch Gestik fazilitiert werden kann.

Um den ursächlichen Abläufen dieser Verbindung zwischen Handmotorik und Sprache näher zu kommen, untersuchten Meister et al. in der jüngsten Studie (2004) mithilfe der funktionellen Kernspintomographie (fMRI) die Wirkung von Sprachprozessen auf das kortikale System der Handmotorik der linken Hemisphäre. Neurophysiologische TMS-Studien können nämlich lediglich die gesteigerte Erregbarkeit des motorischen Handareals während des Vorlesens darstellen, nicht aber das zugrunde liegende kortikale Netzwerk selbst. Die Probanden dieser Studie hatten die Aufgabe, einzelne Worte laut vorzulesen oder als Kontrollbedingung fortlaufend eine Artikulationsbewegung in Form des Sprechens von drei Silben auszuführen, während sie bei beiden Bedingungen gleichzeitig eine Fingerbewegung mit der linken oder rechten Hand ausüben sollten. Die Studie zeigte eine sprachbezogene Koaktivierung des kortikalen Systems der Handmotorik der linken Hemisphäre, die unabhängig von der Aktivierung der motorischen Areale ist, die für die Artikulation zuständig sind. Hervorzuheben ist, dass die Koaktivierung des motorischen Handareals nur auf der linken Hemisphäre stattfindet, gleichgültig ob die gleichzeitige Fingerbewegung mit der rechten oder linken Hand ausgeführt wird. Das legt nahe, dass dieser Effekt unabhängig von der kortikalen Aktivität der Handbewegung selbst ist. Diese sprachbezogene Koaktivierung des motorischen Handareals ist ein weiterer Hinweis auf eine Verbindung zwischen kortikalem motorischen Handareal und Sprache, die aus der Entwicklungsgeschichte der Sprache herrührt und die das häufige gemeinsame Vorkommen von Rechtshändigkeit und Sprachdominanz der linken Hemisphäre erklären könnte.

1.5 Fragestellung und Hypothesen

Sprachliche Leistungen erfordern ein komplexes neuronales Netzwerk. Seit jeher war daher nicht nur die funktionelle Organisation des Kortex bei Sprachprozessen von großem Interesse, sondern es wurde auch die Frage nach der kortikalen Reorganisation sprachlicher Funktionen nach einem Insult aufgeworfen und untersucht. Dabei wurde insbesondere über die Rolle, die die zur Läsion kontralaterale Hemisphäre im Rahmen dieser kortikalen Reorganisation sprachlicher Funktionen spielt, diskutiert.

Die Untersuchung von funktionellen Veränderungen bei Patienten mit Restaphasie, die also nach dem Insult wieder einige sprachliche Funktionen erlangt haben, verschafft dabei Einblicke, wie sich die funktionellen Verbindungen im Hirn bei Sprachprozessen nach einem Insult anpassen (Weiller et al., 1995; Cao et al., 1999; Heiss et al., 1999; Thulborn et al., 1999).

Die Ergebnisse von Studien mit funktioneller Bildgebung deuteten bereits auf ein Einbeziehen der nichtsprachdominanten Hemisphäre bei der Restitution sprachlicher Funktionen nach einem Insult hin (u.a. Weiller et al., 1995; Musso et al., 1999; Thulborn et al., 1999).

Die Zielsetzung dieser Arbeit ist es, weitere Einblicke in die kortikale Reorganisation sprachlicher Funktionen nach einem Schlaganfall zu gewinnen. Die dafür angewandte Methodik basiert auf den Ergebnissen vorausgegangener Studien (Tokimura et al., 1996; Meister et al., 2003), die eine funktionelle Kopplung zwischen den neuronalen Netzwerken aufzeigten, die für Sprache und für Handmotorik zuständig sind. Diese Studien zeigten, dass bei gesunden Probanden die Erregbarkeit des motorischen Handareals der sprachdominanten Hemisphäre während lauten Vorlesens erhöht ist.

In der vorliegenden Arbeit wurde die Hypothese untersucht, dass lautes Vorlesen bei Patienten mit Restaphasie die Exzitabilität des kortikalen motorischen Handareals auf der zur Läsion kontralateralen, der nichtsprachdominanten Hemisphäre erhöht. Auf diese Weise soll die funktionelle Rolle der nichtdominanten Hemisphäre bei der Restitution sprachlicher Funktionen nach einem Insult untersucht werden.

Da wir dabei an einer Langzeit-Aussage über die Wiederherstellung sprachlicher Funktionen nach einem Insult interessiert sind, wurden in die Studie lediglich Patienten einbezogen, bei denen der Insult mindestens seit 6 Monaten bestand.

Ein weiterer Gegenstand dieser Arbeit ist es, die funktionelle Verbindung zwischen Handmotorik und Sprache auch bei Aphasikern zu belegen, da diese möglicherweise therapeutisch in der Rehabilitation von Aphasiepatienten genutzt werden könnte.

2 METHODIK UND MATERIAL

2.1 Patienten

An der Studie nahmen 12 Aphasie-Patienten im Alter von 41 bis 57 Jahren (Mittelwert $48,2 \pm 1,6$ Jahre) teil. Es handelte sich ausschließlich um Rechtshänder, deren Muttersprache Deutsch war. Die Händigkeit der Patienten wurde mithilfe des „Edinburgh Handedness Inventory“ bestimmt (Oldfield 1971).

Bei 6 Patienten lag eine Broca-Aphasie vor, von den anderen 6 Patienten hatte nach der Klassifikation durch den Aachener Aphasie Test (Huber et al., 1983) einer eine globale Aphasie, einer eine amnestische, drei eine nichtklassifizierbare und einer eine Leitungsaphasie (Abschnitt 1.2.2). Alle Patienten machten zumindest in einem Untertest des AAT signifikante Fortschritte im Vergleich zum initialen AAT nach dem schädigenden Ereignis, so dass auf diese Weise eine Rückbildung der Aphasie bzw. ein Wiedererlangen sprachlicher Funktionen festgestellt werden konnte (Einzelergebnisse des AAT siehe Anhang 9.2).

Die Zeit, die nach dem Hirninsult schon verstrichen war, betrug zwischen 7 und 48 Monate (Mittelwert $21 \pm 3,3$ Monate). Alle Patienten hatten einen zerebralen Gefäßinsult im Bereich der linken Arteria cerebri media erlitten (Tabelle 2.1).

Alle Versuchspersonen wurden vor dem Experiment über die bekannten Risiken der transkraniellen Magnetstimulation sowie den Ablauf der Untersuchung aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis zu dem Versuch (Anhang 9.1). Vor Beginn der Studie stimmte die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der RWTH Aachen dem Untersuchungsprotokoll zu (EK-Nr.: 1042). Ferner war jeder Patient durch eine Probandenversicherung versichert. Es wurden nur Patienten untersucht, bei denen anamnestisch kein epileptischer Anfall bekannt war und die weder metallische Implantate o.Ä. noch Herzschrittmacher trugen. Patienten mit höhergradigen Paresen wurden von der Studie ausgeschlossen (maximal Paresegrad 4-5), um reproduzierbare MEP-Amplituden zu erhalten.

Tabelle 2.1: Aphasiepatienten

	Alter in Jahren	Zeit in Monaten seit Insult	Lokalisation des Insults	Aphasiotyp
H.B.	56	12	Mediateilinfarkt links, Aussparung der Stammganglien und eines Teils der Insel	Broca
F.A.	43	18	Mediateilinfarkt links bei Dissektion	Broca, Sprechapraxie
B.A.	41	18	Mediateilinfarkt links, äußere Stammganglienregion bis Centrum semiovale, keilförmiger Infarkt links parietal	Broca, Sprechapraxie
R.K.	47	48	Mediainfarkt links fronto-temporo-parieto-occipital sowie Capsula externa-Infarkt rechts	globale A.
T.K.	52	25	Mediateilinfarkt links, großer Defekt parietal	Broca, Sprechapraxie
M.D.	41	17	ausgedehnter Mediateilinfarkt links, Aussparung der Basalganglien und der posterioren Mediabereiche; Anteriorteilinfarkt links	Broca, Sprechapraxie
R.S.	43	12	Mediateilinfarkt links fronto-temporo-parietal mit Beteiligung der Stammganglien bei hochgradiger ACI-Stenose links	mittelgradige nicht-klassifizierbare A.
L.W.	48	11	vorderer Mediateilinfarkt links bei ACI-Verschluss links	leichte bis mittelgradige nichtklassifizierbare A., herausragende Beeinträchtigung in der Schriftsprache
W.R.	57	36	hinterer Mediateilinfarkt links	gebesserte Leitungsaphasie
J. Z.	47	24	keilförmige hypodense Stammganglienläsionen links mit einzelnen mm-großen Ausläufern bis in die Inselrinde und in das periventrikuläre Marklager	mittelgradige nicht-klassifizierbare A.
W.G.	52	7	hinterer Mediateilinfarkt links	leichte amnestische A.
C.R.	51	24	fronto-parietaler Mediateilinfarkt links 01/2000 und 11/2000 bei ACI-Stenose links	Broca in Rückbildung
mittl. Alter: 48,2 SE: 1,6				

2.2 Geräte und Material

Die transkranielle Magnetstimulation wurde mit einem Magstim 200 Stimulator (The Magstim Company Ltd., Whitland, UK) und einer fokalen Doppelspule durchgeführt (Abbildung 2.1).



Abbildung 2.1: Magstim 200 Magnetstimulator mit einer fokalen Doppelspule

Der Stimulator wird hierbei durch einen Computer mit Hilfe einer dafür entwickelten Software getriggert. Diese Stimulationsoftware (Audio Visuelles Messprogramm Version 1.0, AVMP, programmiert von Christian Aust, Aachen 1997) ermöglicht eine genaue Festlegung der Start- und Endzeiten der Wortpräsentation (Abbildung 2.2). Außerdem kann vorher genau definiert werden, wann der Stimulus vor, während oder nach der Präsentation eines Wortes oder Zeichens abgegeben wird, in welchem Intervall und mit welcher Reizdauer dies stattfindet. Diese Einstellungen wurden individuell den Leistungen der Patienten angepasst (Kapitel 3). Zudem wurden die Antworten über ein Mikrophon aufgenommen und digitalisiert.

Der Magstim 200 erzeugt eine maximale Feldstärke von 2,2 Tesla und liefert einen monophasischen Reiz. In unserem Versuch wurde ein Magnetfeld bis zu einer Stärke von 1,5 Tesla aufgebaut, um mit einer Reizstärke stimulieren zu können, die motorisch evozierte Potentiale von 0,5 bis 1 mV erzeugt.

Die verwendete Achterspule ermöglicht durch ihre Geometrie eine besonders fokale Stimulation des motorischen Kortex (Abschnitt 1.3.2). Beide Windungen haben jeweils einen äußeren Durchmesser von 70 mm; die maximale Stärke des Magnetfeldes wird am

Berührungspunkt der beiden Spulen erreicht. Diese Doppelspule wurde tangential zum Schädel, mit dem Griff 45° nach occipital-lateralweisend, gehalten.

Zur Aufzeichnung der motorisch evozierten Potentiale wurde ein EMG-Gerät Nicolet Viking, Modell Viking LE (Nicolet Instrument GmbH, Offenbach) benutzt, welches wiederum durch den Magstim 200 Stimulator über eine Kabelverbindung getriggert wurde.

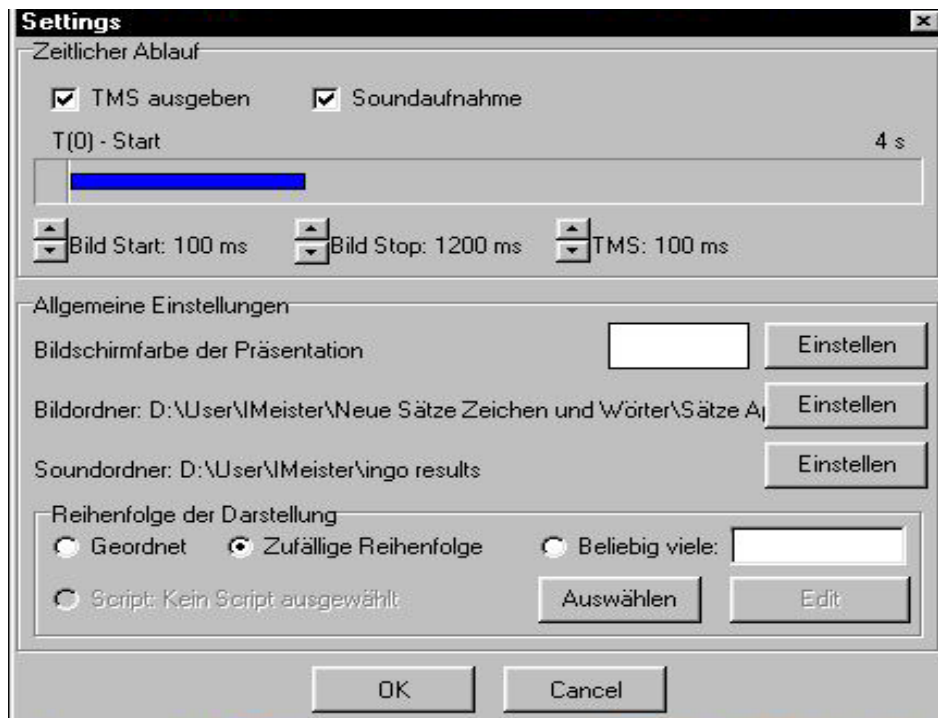


Abbildung 2.2: Dialogfenster der Stimulationsoftware AVMP Version 1.0

2.3 Versuchsaufbau

Die Patienten saßen auf einem bequemen, höhenverstellbaren Stuhl vor einem Computerbildschirm. Dabei legten sie jeweils die Hand, von der die motorisch evozierten Potentiale abgeleitet wurden, entspannt auf die Armlehne, um eine unwillkürliche Anspannung der Handmuskulatur zu vermeiden. Es wurde mittels Kontrollableitung von MEP vor der eigentlichen Ableitung der MEP darauf geachtet, dass sich die Patienten in einer unverkrampften Haltung befanden und gleichzeitig die Worte oder Zeichen auf dem Monitor gut erkennen konnten.

Zur Ableitung der motorisch evozierten Potentiale wurden am Musculus interosseus dorsalis I und am Os metacarpale II bzw. am Metacarpophalangealgelenk (Referenzableitung) Silberchloridelektroden angebracht. Zur Erdung der Patienten wurden zwei feuchte Manschetten um die Handgelenke der Patienten gelegt. Die Oberflächen Elektroden und die Erdungsmanschetten wurden über den entsprechenden Eingang an das Gerät Nicolet Viking angeschlossen.

Die Magnetspule wurde mit einer eigens konstruierten Vorrichtung an der Rückenlehne des Stuhls befestigt. Um zu gewährleisten, dass die Spule während des gesamten Versuchs in derselben Position dem Schädel auflag und nicht verrutschte, wurde der Kopf der Patienten mit Pflaster an der Rückenlehne fixiert.

Zur Abgabe von Magnetimpulsen wurde der Magstim 200 Stimulator durch den Computer über die Stimulationsoftware AVMP1 getriggert, so dass die Stimuli automatisch gesteuert abgegeben wurden. Zur Aufzeichnung der durch die Stimuli erzeugten, motorisch evozierten Potentiale durch den Nicolet Viking wurde dieser gleichzeitig über eine Kabelverbindung durch den Magstim 200 getriggert. Auf diese Weise war der zeitliche Verlauf der MEP in der Aufzeichnung synchron zu sehen (Abbildung 2.3).

Die Patienten sollten nicht durch störende optische oder akustische Reize abgelenkt werden, um optimale Versuchsbedingungen zu erreichen. Dazu wurde der Raum, in dem die Untersuchung stattfand, leicht abgedunkelt, und es wurden akustische Störquellen ausgeschaltet, so dass die Aufmerksamkeit unbeeinträchtigt auf den Bildschirm gerichtet werden konnte. Dies wurde durch die Aufzeichnung der Antworten über ein Mikrofon überprüft.

Während der Untersuchung trugen die Patienten einen Gehörschutz, um eine mögliche Beeinträchtigung des Versuchs sowie Hörschäden durch das unumgängliche Klickgeräusch bei der Stimulation zu vermeiden.

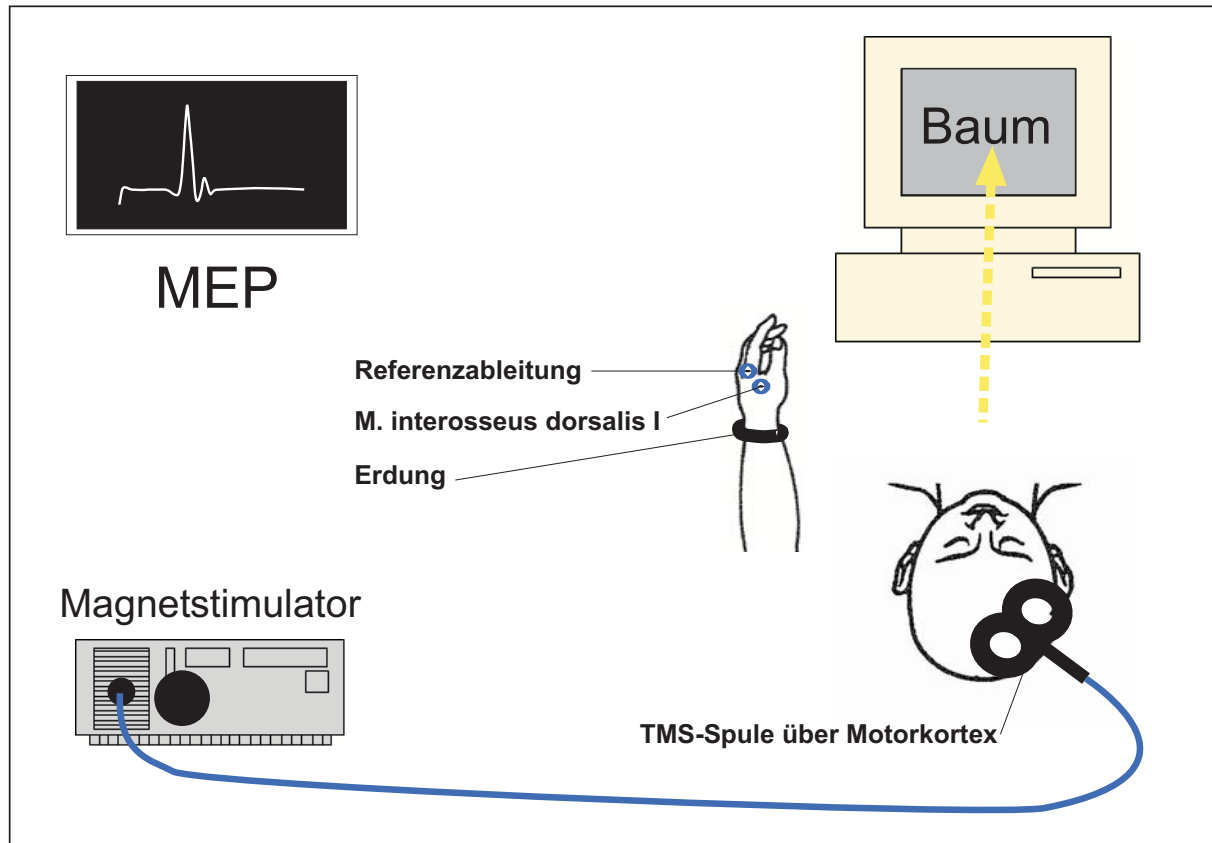


Abbildung 2.3: Versuchsaufbau

2.4 Auswertung

Die motorisch evozierten Potentiale wurden durch das Gerät Nicolet Viking aufgezeichnet; das geräteeigene Auswertungsprogramm bestimmte automatisch die Amplitudenhöhe der Potentiale. Es wurden für jede Versuchsbedingung jeweils 10 MEP-Amplituden erhoben und daraus wurde der Mittelwert der MEP-Amplituden der jeweiligen Bedingung berechnet. Die ermittelten Messwerte wurden in dem Tabellenkalkulationsprogramm Excel gespeichert und der weiteren Auswertung zugeführt.

Zur statistischen Auswertung wurde eine Varianzanalyse (ANOVA) durchgeführt mit den Hauptfaktoren „Aufgabe“ (Lesen eines Wortes, Anschauen der Strichzeichen als

Referenzbedingung und Mundbewegung als Kontrollbedingung), „Zeit“ (Zeitpunkt der Stimulation vor, während, nach der Ausführung der Aufgabe) und „Seite“ (linke, rechte Hemisphäre). Im Falle eines signifikanten Effektes (Signifikanzniveau $p \leq 0,05$) schloss sich ein Post-hoc-Vergleich mittels Student's t-Test an, bei dem die einzelnen Bedingungen paarweise miteinander verglichen wurden zur Berechnung von Einzelkontrasten.

Das Anschauen der Strichzeichen diente als Referenzbedingung, da hierbei weder sprachliche noch motorische Funktionen angesprochen werden. Das Ausführen der Mundbewegung stellte die Kontrollbedingung dar, um eine alleinige Koaktivierung des primär motorischen Mundareals und des Handareals auszuschließen.

Bei den Wörtern handelte es sich um hochfrequente Wörter des täglichen Lebens wie zum Beispiel „Haus“, „Messer“, „Hose“ oder „Pflaster“. Die Wörter wurden in der Schriftart „Times New Roman“ präsentiert und hatten bei einer Anzahl von 4-8 Buchstaben eine Länge von ca. 3-6 cm und eine Höhe von ca. 0,8-1,2 cm. Die Strichzeichen hatten eine Länge von ca. 14-16 cm und eine Höhe von ca. 4-5 cm, der Kreis hatte einen Durchmesser von 2 cm. Die Wörter, die Strichzeichen und der Kreis wurden zentriert auf dem Bildschirm dargestellt. Bei einem Abstand zwischen Auge und Bildschirm von 80 cm ergab sich beim Lesen eines Wortes ein Winkel von 2-4° und beim Betrachten des gesamten 15''-Monitors ein Blickwinkel von 22°.

Zunächst wurden einige Testdurchläufe durchgeführt, um abzuschätzen, wie gut und wie schnell der Patient die Wörter vorlesen kann. Daraufhin konnte mit der Stimulationsoftware AVMP1 der Start- und Endzeitpunkt der Wort- bzw. Zeichenpräsentation individuell bei jedem Patienten entsprechend seiner Leseleistung genau eingestellt werden. Die Dauer der Präsentation betrug dabei zwischen 1 und 3 sec. Dementsprechend wurden auch der Zeitpunkt des Magnetstimulus, das Intervall zwischen den Stimuli und die Reizdauer festgelegt.

Der Versuch lief nun in der Weise ab, dass auf dem Monitor in zufälliger Reihenfolge entweder ein Wort zum Vorlesen erschien oder ein Strichzeichen ohne Bedeutung zum Anschauen oder das Zeichen für die Mundbewegung. Der Magnetstimulus wurde in der ersten Serie vor, in der zweiten während und in der dritten nach dem Lesen eines Wortes bzw. der Präsentation eines Zeichens gegeben, angepasst an das Lesetempo des Patienten (Abbildung 3.2).

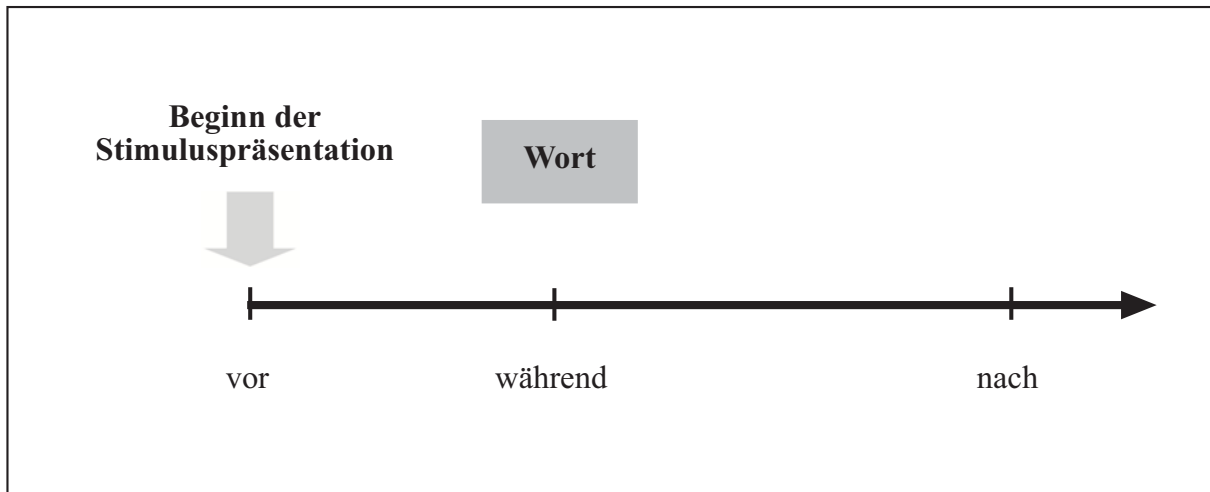


Abbildung 3.2: Zeitlicher Ablauf des Versuchs

Die Magnetstimuli wurden mit einer Reizstärke von 120 % der motorischen Schwelle appliziert; mit dieser Reizstärke wurden motorisch evozierte Potentiale von 0,5 bis 1 mV erzeugt.

Derselbe Versuchsablauf folgte mit der Magnetstimulation über dem anderen motorischen Kortex. Die Reihenfolge der Stimulation des linken bzw. rechten Motorkortex wurde gleichmäßig über die Patienten verteilt.

4 ERGEBNISSE

Die Präsentation von Strichzeichen ohne semantischen Gehalt, die es lediglich anzuschauen galt, stellt die Referenzbedingung dar.

Betrachtet man das gesamte Patientenkollektiv, so betrug bei Magnetstimulation des linken Kortex der Gruppenmittelwert der MEP-Amplituden vor der Präsentation von Strichzeichen 0,52 mV (Standardabweichung: 0,13), während der Zeichen 0,67 mV (s: 0,15) und nach den Zeichen ebenfalls 0,67 mV (s: 0,18).

Dagegen ergab sich vor dem Lesen eines Wortes ein absoluter Mittelwert der MEP-Amplituden von 0,50 mV (Standardabweichung: 0,12), während des Lesens eines Wortes stieg der MEP-Mittelwert auf 0,75 mV (s: 0,17) an, und nach dem Wort betrug er 0,76 mV (s: 0,23) (Diagramm 4.1).

Um den Einfluss der Mundmotorik zu untersuchen, diente als Kontrollbedingung die Aufgabe „Mundbewegung“, bei der der Gruppenmittelwert der MEP-Amplituden vor der Mundbewegung 0,52 mV (s: 0,13) betrug, währenddessen 0,62 mV (s: 0,16) und nach der Mundbewegung 0,68 mV (s: 0,23).

Betrachtet man die Ergebnisse der Magnetstimulation des rechten Kortex, so ergab sich für die Bedingung „Zeichen“ ein Gruppenmittelwert der MEP-Amplituden von 0,64 mV (s: 0,10) vor der Präsentation von Zeichen, ein Wert von 0,54 mV (s: 0,08) währenddessen und von 0,59 mV (s: 0,14) nach der Präsentation. Dagegen betrug der absolute Mittelwert der MEP-Amplituden vor Lesen eines Wortes 0,63 mV (s: 0,09), währenddessen 0,71 mV (s: 0,13) und nachher 0,53 mV (s: 0,08). Alle Werte sind im rechten Teil des Diagramm 4.1 im Vergleich zur Referenzbedingung „Zeichen“ eingetragen.

Für die Kontrollbedingung „Mundbewegung“ ergab sich vor der Ausführung der Mundbewegung ein Gruppenmittelwert der MEP-Amplituden von 0,71 mV (s: 0,11), währenddessen ein Wert von 0,60 mV (s: 0,13) und nach der Mundbewegung ein Wert von 0,55 mV (s: 0,11).

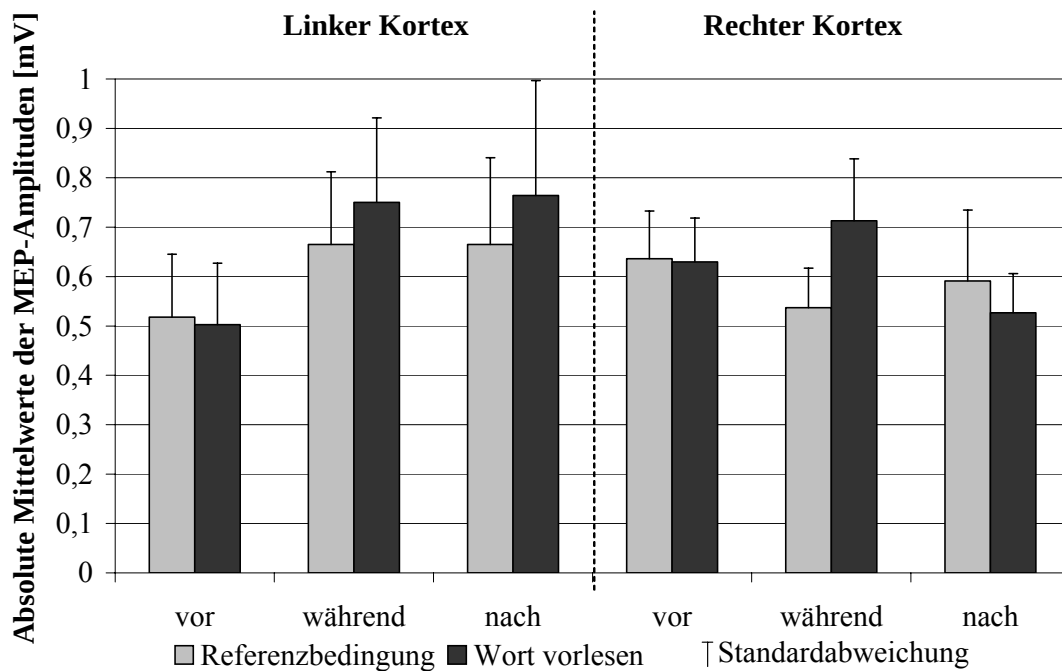


Diagramm 4.1: Absolute Mittelwerte der MEP-Amplituden des gesamten Patientenkollektivs mit den entsprechenden Standardabweichungen für „Referenzbedingung“ und „Wort vorlesen“ im Vergleich beider Hirnhälften

Da es zu prüfen galt, ob bei Patienten mit Restaphasie eine Erhöhung der Erregbarkeit des kortikalen motorischen Handareals bei lautem Vorlesen eines Wortes auch auf der nichtdominanten Hemisphäre stattfindet, betrachtet man hierfür im Weiteren die prozentuale Änderung der MEP-Amplituden durch Lesen eines Wortes im Vergleich zur Referenzbedingung auf beiden Hemisphären.

Schaut man sich zunächst die Einzelergebnisse der Patienten an, so zeigt sich, dass die relativen MEP-Amplituden der zwölf Patienten deutlich variierten (Diagramm 4.2 und Diagramm 4.3).

**Prozentuale Änderung der MEP durch Lesen eines Wortes
- Linker Kortex -**

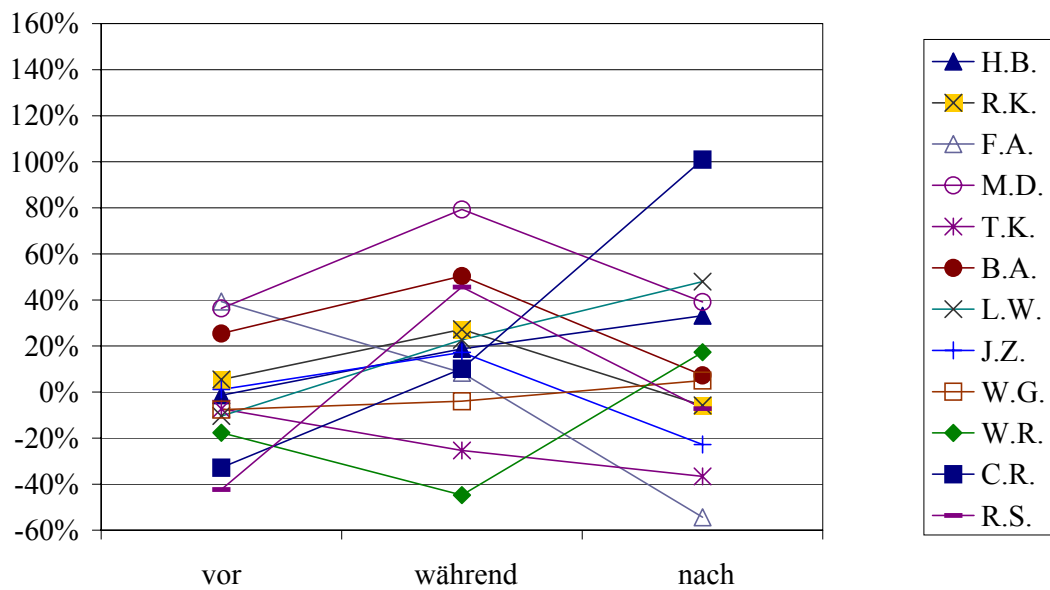


Diagramm 4.2: Prozentuale Änderung der MEP-Amplituden durch Lesen eines Wortes im Vergleich zur Referenzbedingung „Zeichen“ für den linken Kortex der einzelnen Patienten

**Prozentuale Änderung der MEP durch Lesen eines Wortes
- Rechter Kortex -**

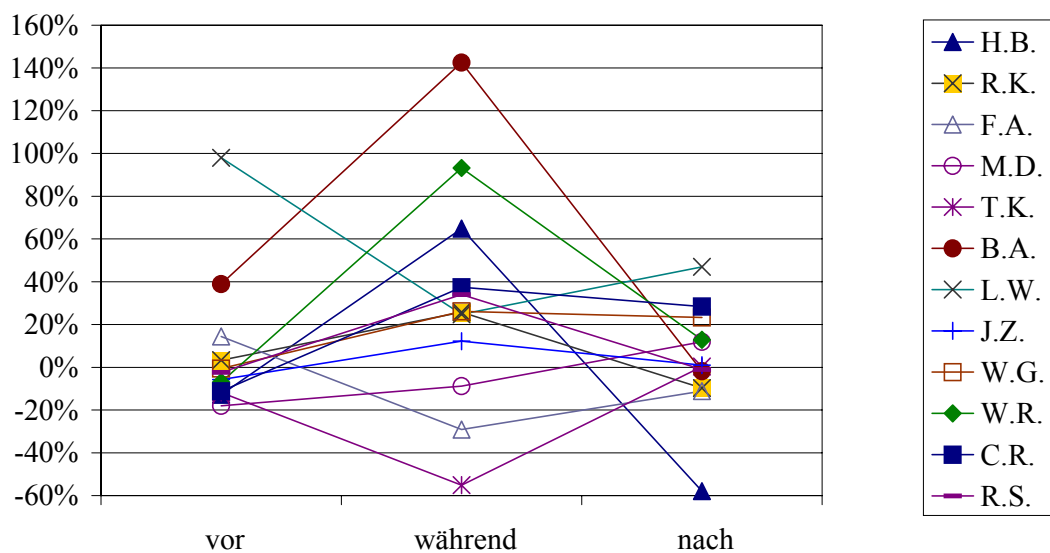


Diagramm 4.3: Prozentuale Änderung der MEP-Amplituden durch Lesen eines Wortes im Vergleich zur Referenzbedingung „Zeichen“ für den rechten Kortex der einzelnen Patienten

Bei der Stimulation des linken Kortex fällt auf, dass bei zwei von zwölf Patienten die relativen MEP-Amplituden während des Lesens gegenüber vor dem Lesen abfallen, also nicht der allgemeinen Tendenz entsprechend ansteigen, und nach dem Lesen weiter sinken. Auch bei einem weiteren der zwölf Patienten ergaben sich relative MEP-Amplituden entgegengesetzt der allgemeinen Tendenz: die relative MEP-Amplitude sinkt während des Lesens im Vergleich zur Situation vor dem Lesen und steigt dann nach dem Lesen an. Bei drei von zwölf Patienten sind die relativen MEP-Amplituden nach dem Lesen eines Wortes deutlich größer im Vergleich zu denen während des Lesens. Bei dem rechten Kortex gibt es ebenfalls Patienten, die von der allgemeinen Tendenz, dass die relative MEP-Amplitude während des Lesens ansteigt und nach dem Lesen wieder abfällt, abweichen. Bei drei von zwölf Patienten fallen die relativen MEP-Amplituden während des Lesens gegenüber vor dem Lesen ab und steigen erst dann nach dem Lesen an, wobei die MEP-Amplituden bei zwei dieser drei Patienten während des Lesens auch im Vergleich zur Referenzbedingung abnehmen.

Betrachtet man das Gesamtergebnis des Patientenkollektivs (Diagramm 4.4) für beide Hemisphären, so ist zu erkennen, dass auch auf der rechten Hemisphäre das laute Vorlesen eines Wortes einen deutlichen Effekt hat – es gibt positive Änderungen der MEP-Amplituden während des Lesens eines Wortes gegenüber der Referenzbedingung „Zeichen“; die Änderung der MEP-Amplituden nach dem Lesen eines Wortes im Vergleich zur Referenzbedingung ist im rechten Kortex auffallend schwächer geworden als im linken Kortex.

Die prozentuale Änderung der MEP-Amplituden des Patientenkollektivs betrug im Einzelnen auf der linken Hemisphäre vor dem Lesen eines Wortes -1 %, währenddessen +17 % und nach dem Lesen eines Wortes +10 %. Auf der rechten Hemisphäre ergab sich als Gesamtergebnis eine prozentuale Änderung der MEP-Amplituden von +7 % vor dem Lesen eines Wortes, von +31 % währenddessen und von +4 % nach dem Lesen eines Wortes im Vergleich zur Referenzbedingung.

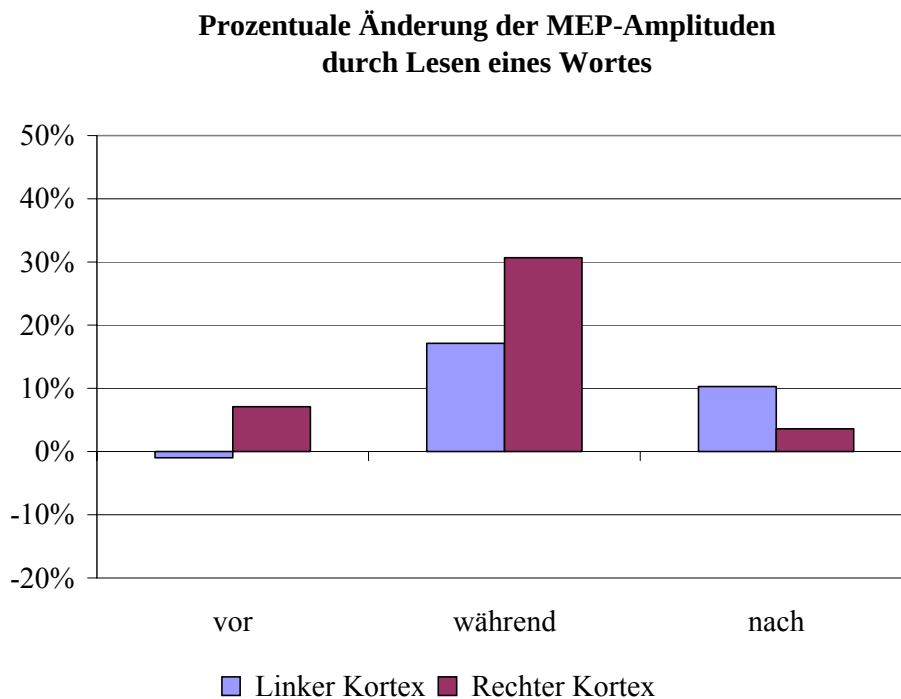


Diagramm 4.4: Gesamtergebnis des Patientenkollektivs für beide Hemisphären: Prozentuale Änderung der MEP-Amplituden durch Lesen eines Wortes im Vergleich zur Referenzbedingung „Zeichen“

Dagegen sind die prozentualen Änderungen der MEP-Amplituden bei der Kontrollbedingung „Mundbewegung“ gegenüber der Referenzbedingung „Zeichen“ geringer als beim Lesen eines Wortes (Diagramm 4.5). Die prozentuale Änderung der MEP-Amplituden des Patientenkollektivs machte auf der linken Hemisphäre vor der Mundbewegung +8 % aus, während der Mundbewegung +1 % und nachher -8 %. Als Gesamtergebnis auf der rechten Hemisphäre ergab sich eine prozentuale Änderung von +13 % vor der Mundbewegung, von +8 % währenddessen und von -1 % nachher.

Es fällt auf, dass die Änderung der MEP-Amplituden durch Mundbewegung im Vergleich zur Referenzbedingung auf beiden Hemisphären vor der Mundbewegung am größten ist und dann durchgängig bis zur Situation nach der Mundbewegung abnimmt.

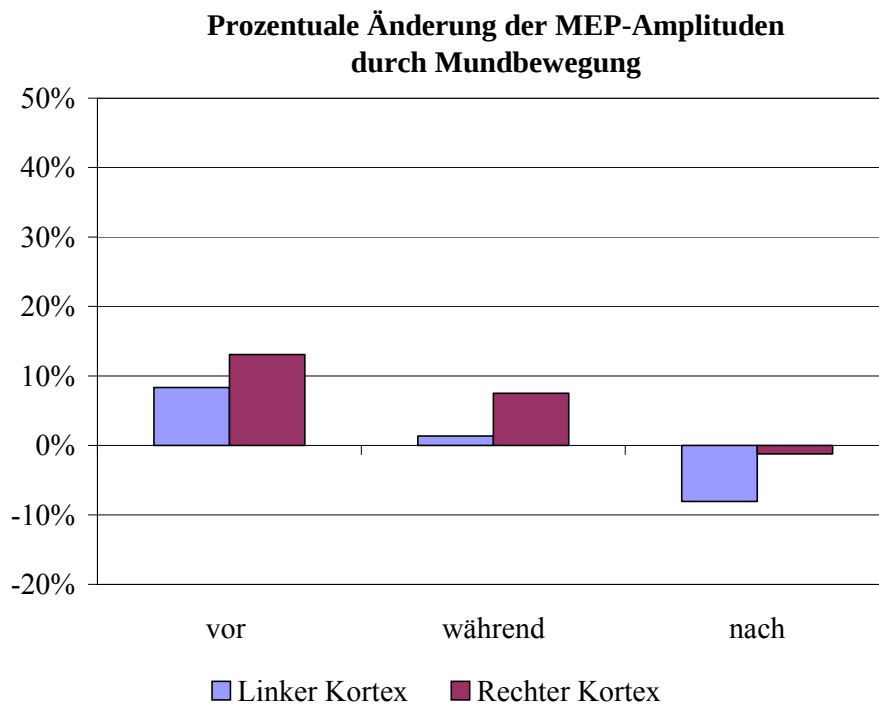


Diagramm 4.5: Gesamtergebnis des Patientenkollektivs für beide Hemisphären: Prozentuale Änderung der MEP-Amplituden durch Mundbewegung im Vergleich zur Referenzbedingung „Zeichen“

Zur weiteren statistischen Auswertung wurde eine Varianzanalyse (ANOVA, siehe Tabelle 4.1) durchgeführt mit den Hauptfaktoren „Aufgabe“ (Lesen eines Wortes, Anschauen der Strichzeichen als Referenzbedingung und Mundbewegung als Kontrollbedingung), „Zeit“ (Zeitpunkt der Stimulation vor, während, nach der Ausführung der Aufgabe) und „Seite“ (linke, rechte Hemisphäre).

Dabei zeigte sich nur für „Aufgabe“ ein signifikanter Haupteffekt ($p=0,023$), es ergab sich für „Seite“ kein signifikanter Effekt ($p=0,873$), auch nicht für „Zeit“ ($p=0,653$).

Des Weiteren ließ sich eine signifikante Interaktion zwischen „Aufgabe“ und „Zeit“ ($p=0,035$) feststellen. Die Interaktion zwischen „Seite“ und „Zeit“ erreichte fast das Signifikanzniveau ($p=0,062$), für „Seite“ und „Aufgabe“ lag keine Wechselwirkung vor ($p=0,624$), ebenso wie sich für „Seite“, „Aufgabe“ und „Zeit“ keine Interaktion ergab ($p=0,443$).

In dem daraufhin durchgeführten Post-hoc-Vergleich für „Aufgabe“ und „Zeit“ fanden sich signifikant erhöhte MEP-Amplituden während des Lesens eines Wortes im Vergleich zur Referenzbedingung „Zeichen“ ($p=0,002$) sowie im Vergleich zur Aufgabe „Mundbewegung“

($p=0,004$). Ebenso ergaben sich signifikant erhöhte MEP-Amplituden während des Lesens eines Wortes gegenüber der Situation vor dem Lesen ($p=0,0001$) sowie gegenüber der Situation nach dem Lesen ($p=0,034$). Dass bei der Aufgabe „Lesen eines Wortes“ die Konstellation „während“ im Vergleich zu „vor“ einen p-Wert von 0,0001 aufweist und diejenige von „während“ im Vergleich zu „nach“ einen p-Wert von 0,034, unterstreicht die Bedeutung der Situation „während Lesen“. Die signifikant erhöhten MEP-Amplituden während des Lesens gegenüber „Zeichen“ und „Mundbewegung“ und gegenüber der Situation vor und nach dem Lesen zeigen, dass die Exzitabilität des motorischen Handareals während des Lesens signifikant erhöht ist.

Die anderen Bedingungen hatten keinen signifikanten Einfluss auf die Erregbarkeit des motorischen Handareals.

Tabelle 4.1: Varianzanalyse (ANOVA). Fett hervorgehoben sind die statistisch signifikanten Werte ($p \leq 0,05$).

Type III Sums of Squares							
Source	df	Sum of Squares	Mean Square	F-Value	P-Value	G-G	H-F
Subject	11	28,713	2,61				
seite	1	0,025	0,025	0,027	0,8731	0,8731	0,8731
seite * Subject	11	10,268	0,933				
aufgabe	2	0,082	0,041	4,488	0,0232	0,03	0,0232
aufgabe * Subject	22	0,201	0,009				
zeit	2	0,147	0,073	0,435	0,6526	0,6189	0,6468
zeit * Subject	22	3,714	0,169				
seite * aufgabe	2	0,036	0,018	0,483	0,6236	0,573	0,5937
seite * aufgabe * Subject	22	0,815	0,037				
seite * zeit	2	0,828	0,414	3,173	0,0616	0,0716	0,0619
seite * zeit * Subject	22	2,869	0,13				
aufgabe * zeit	4	0,212	0,053	2,841	0,0352	0,0589	0,0392
aufgabe * zeit * Subject	44	0,821	0,019				
seite * aufgabe * zeit	4	0,109	0,027	0,952	0,4434	0,4171	0,434
seite * aufgabe * zeit * Subject	44	1,258	0,029				
Dependent: aphhand							

5 DISKUSSION

5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Diese Studie zeigt anhand der signifikant erhöhten MEP-Amplituden während des Lesens gegenüber der Referenzbedingung „Zeichen“ und der Kontrollbedingung „Mundbewegung“ und gegenüber der Situation vor und nach dem Lesen, dass lautes Vorlesen bei Patienten mit teilrestituierter Aphasie nach einem Hirninsult die Erregbarkeit des kortikalen motorischen Handareals auf beiden Hemisphären signifikant erhöht.

Wie bei Normalprobanden konnte in dieser Studie auch bei Aphasiepatienten kein Effekt von Mundbewegungen auf die Erregbarkeit des kortikalen motorischen Handareals gefunden werden. Dementsprechend können unsere Ergebnisse nicht auf eine einfache Koaktivierung des primär motorischen Mundareals und des Handareals zurückgeführt werden.

Der Effekt, dass lautes Vorlesen die Exzitabilität des kortikalen motorischen Handareals bei Aphasiepatienten erhöht, ist in verschiedenen Studien unter ähnlichen experimentellen Bedingungen (u.a. Tokimura et al., 1996 sowie Meister et al., 2003) bei Normalprobanden ausschließlich für die sprachdominante Hemisphäre beschrieben worden. Die Tatsache, dass sich in unserer Studie kein Seiteneffekt zeigt, legt nahe, dass die rechte Hemisphäre in die Restitution sprachlicher Funktionen miteinbezogen wird. Dagegen stellten Meister et al. (2003) in einer ähnlichen Studie bei Normalprobanden einen Seiteneffekt für die linke Hemisphäre fest: Deren Analyse ergab, dass bei Stimulation der linken Hemisphäre die relativen MEP-Amplituden während des Lesens sowohl eines Wortes (600 ms nach Präsentation des Wortes) als auch von drei Worten (600 ms und 1200 ms nach Präsentation der Worte) signifikant anstiegen. Vor und nach dem Lesen wurden keine signifikanten Änderungen beobachtet. Bei Stimulation des rechten Kortex blieben die MEP-Amplituden während des Lesens sowohl eines Wortes wie auch von drei Worten unverändert. Lautes Vorlesen scheint bei Normalprobanden also nur auf der sprachdominanten Hemisphäre die Erregbarkeit des kortikalen motorischen Handareals zu erhöhen. Entsprechend der funktionellen Kopplung von kortikalem motorischem Handareal und Sprachregionen weisen unsere Ergebnisse auf ein Einbeziehen auch der rechten, nichtdominanten Hemisphäre bei der Wiedergewinnung der Sprache nach einem Insult hin.

In dem Diagramm 5.1 werden die Ergebnisse der vorliegenden Studie und der von Meister et al. gegenübergestellt: Bei den Normalprobanden fällt die Änderung der MEP-Amplituden

durch Vorlesen im rechten Kortex im Vergleich zum linken stark ab, während sie bei den Aphasiepatienten im Gegensatz dazu im linken Kortex geringer ausfällt als bei den Normalprobanden und im rechten Kortex deutlich ansteigt, und zwar sowohl im Vergleich zum linken Kortex der Aphasiker als auch im Vergleich zum rechten Kortex der Normalprobanden.

Das Ergebnis der vorliegenden Studie, dass lautes Vorlesen bei Aphasiepatienten mit linkshemisphärischem Insult die Exzitabilität des kortikalen motorischen Handareals auf der rechten Hemisphäre deutlich erhöht, ist vor dem Hintergrund der Studie mit Normalprobanden ein weiterer Hinweis auf eine funktionelle Verbindung zwischen kortikalen Arealen für Handmotorik und Sprache.

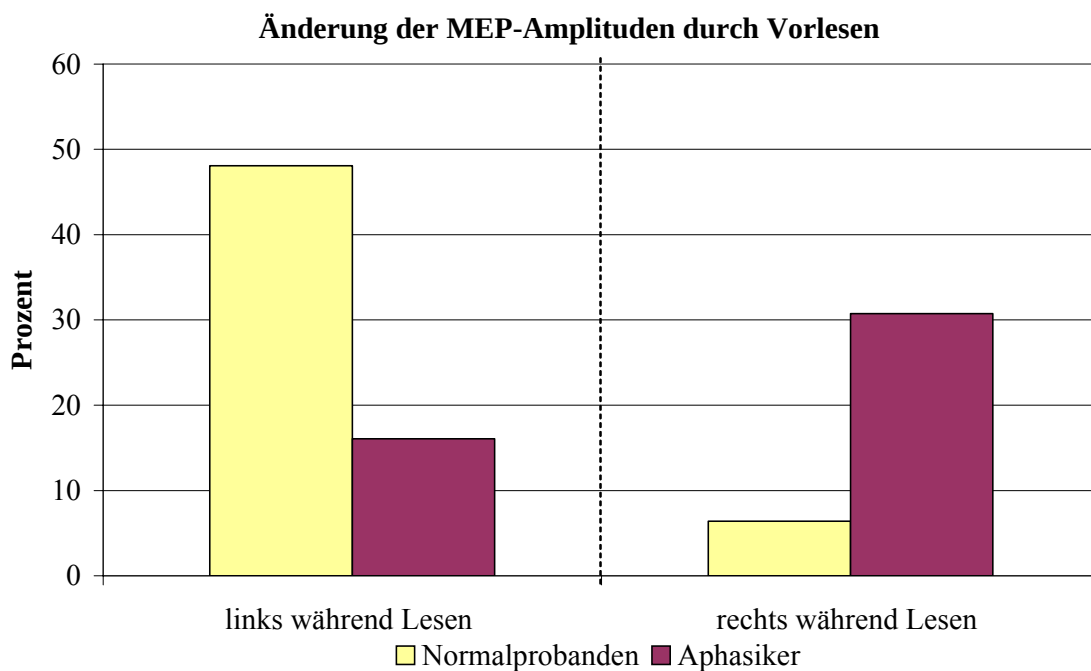


Diagramm 5.1: Prozentuale Änderung der MEP-Amplituden durch Vorlesen im Vergleich zur Referenzbedingung „Zeichen“ bei Normalprobanden und Aphasikern

5.2 Kritische Würdigung

Im Hinblick auf die Methodik dieser Studie müssen einige grundsätzliche Schwierigkeiten der transkraniellen Magnetstimulation (TMS) erwähnt werden. So tritt bei Messungen von motorisch evozierten Potentialen mit TMS eine der Methode eigene Variabilität der Antwortpotentiale auf, die z.B. zustande kommt durch unumgängliche leichte Schwankungen der Muskelvorspannung, eventuell durch minimale Kopfbewegungen und dadurch bedingte kleine Veränderungen der Spulenposition oder durch mentale Einflüsse. Dies alles kann zu mehr oder weniger deutlichen Abweichungen der MEP-Amplituden führen, was die Ergebnisse beeinflussen kann.

Um Kopfbewegungen der Patienten zu minimieren, wurde der Kopf der Patienten in der eingenommenen Haltung ebenso wie die Spule an der Rückenlehne fixiert. Außerdem wurden die Patienten angewiesen, sich während des gesamten Messzeitraumes nicht zu bewegen und möglichst zu entspannen. Schon eine kleine Abweichung der Spulenposition während der Messung hätte eine erhebliche Auswirkung auf die gemessenen Amplituden. Aus diesem Grund wurde bei den MEP-Amplituden überprüft, ob in den Werten „Sprünge“ nach oben oder unten mit anschließend etwa gleichbleibendem höheren oder niedrigeren Niveau auftraten, welches für eine Änderung der Spulenposition gesprochen hätte. Bei keinem der Aphasiepatienten ließen sich solche „Sprünge“ feststellen, so dass damit diese Fehlerquelle nicht weiter in Betracht gezogen werden sollte.

Des Weiteren kann es zu Beeinträchtigungen der motorisch evozierten Potentiale durch das Erregungsniveau anderer kortikaler Zentren kommen. So beschrieben u.a. Chen et al. (1999) eine Beeinflussung der motorischen Erregbarkeit durch sensorische Stimulation. Aus diesem Grund sollten die Patienten nicht durch störende optische oder akustische Reize abgelenkt werden, um optimale Versuchsbedingungen zu erreichen. Dazu wurde der Raum, in dem die Untersuchung stattfand, leicht abgedunkelt und wurde absolute Ruhe eingehalten, so dass die Aufmerksamkeit unbeeinträchtigt auf den Bildschirm gerichtet werden konnte.

Da das Lesetempo der Aphasiepatienten sehr unterschiedlich war, wurden mit der Stimulationsoftware AVMP1 sowohl der Start- und Endzeitpunkt der Wort- bzw. Zeichenpräsentation als auch der Zeitpunkt des Magnetstimulus, das Intervall zwischen den Stimuli und die Reizdauer individuell entsprechend der Leseleistung genau eingestellt.

Ein weiterer Fehler könnte die unterschiedliche motorische Schwelle der Patienten darstellen, die zwischen den einzelnen Patienten beträchtlich differierte. Aus diesem Grund wurden die

Reizparameter der transkraniellen Magnetstimulation nicht absolut gewählt, sondern auf die jeweilige motorische Schwelle der Patienten bezogen.

Letztlich kann nicht sicher ausgeschlossen werden, dass die Läsion des Motorkortex durch den Insult und die damit verbundenen verschiedenen Paresegrade ebenfalls einen Einfluss auf die motorisch evozierten Potentiale ausüben, auch wenn wir die Motorik der Patienten vorher gründlich untersucht und nur Patienten mit keiner oder geringgradiger Parese der rechten Hand (maximal Paresegrad 4-5) in die Studie einbezogen haben, um reproduzierbare MEP-Amplituden zu erhalten.

5.3 Vergleich der Ergebnisse mit bisherigen Untersuchungen

Die vorliegende Studie legt dar, dass bei Patienten mit teilrestituierter Aphasie die Exzitabilität des kortikalen motorischen Handareals der nichtdominanten Hemisphäre durch lautes Vorlesen erhöht wird, während einige Studien (u.a. Tokimura et al., 1996 sowie Meister et al., 2003) zeigten, dass dieser Effekt bei gesunden Probanden lediglich auf die sprachdominante Hemisphäre beschränkt ist.

Im Sinne dieser funktionellen Kopplung von kortikalem motorischem Handareal und Sprachregionen sprechen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit für ein Einbeziehen der zur Läsion kontralateralen Hemisphäre in die Sprachverarbeitung im Rahmen der kortikalen Reorganisation nach einem Hirninsult.

Verschiedene Studien mit funktioneller Bildgebung zeigten, dass die nichtdominante Hemisphäre an der Restitution sprachlicher Funktionen bei Aphasiepatienten mitbeteiligt ist. So haben Weiller et al. (1995) bei sechs Patienten mit Restaphasie nach linkshemisphärischem Insult sowie bei sechs gesunden Probanden den Anstieg des regionalen cerebralen Blutflusses (rCBF) mittels der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) während sprachlicher Aufgaben gemessen, um bestimmten Hirnstrukturen entsprechende Funktionen zuordnen zu können. Dabei wurden Sprachprozesse, die die Semantik betreffen, mit solchen, die die Phonologie betreffen, verglichen. Weiller et al. wiesen bei den Patienten mit teilrestituierter Wernicke-Aphasie eine erhöhte Aktivität in der linken Hemisphäre in frontalen Regionen und in der rechten Hemisphäre im Gyrus temporalis superior (homolog zu dem Wernicke-Areal) sowie im inferioren prämotorischen und lateralen präfrontalen Kortex

nach, homolog den Sprachregionen der linken Hemisphäre bei Normalprobanden. So stellten sie fest, dass zwei Faktoren zur Wiedergewinnung der Sprache nach einem linkshemisphärischen Insult beitragen: Die kompensatorisch erhöhte Aktivität in linkshemisphärischen Arealen, die an den Infarkt angrenzen, und die kompensatorische Aktivität rechtshemisphärischer Areale. Diese beiden Mechanismen beschreiben auch Karbe et al. (1998) in ihrer Studie, wobei die Arbeitsgruppe mehr die Bedeutung der Wiederherstellung zerstörter linkshemisphärischer Sprachareale betont.

Thulborn et al. (1999) führten eine fMRT-Studie (funktionelle Magnetresonanztomographie) bei einem Patienten mit Broca-Aphasie und einem mit Wernicke-Aphasie nach akutem Schlaganfall durch, um die physiologischen und strukturellen Veränderungen während der Rehabilitation vor allem im zeitlichen Verlauf der ersten Monate zu erfassen. Dabei stellte auch diese Arbeitsgruppe einen Wechsel der Hirnaktivität zu den Regionen der rechten Hemisphäre fest, die homolog zu den Sprachzentren der linken Hemisphäre bei gesunden Probanden sind. Die Autoren heben insbesondere hervor, dass sich diese Verlagerung sprachlicher Funktionen auf die kontralaterale Hemisphäre nach einem Insult binnen weniger Tage ereignet und sich dann in den folgenden 6 bis 9 Monaten noch vollzieht.

Des Weiteren weisen auch die Ergebnisse zweier Studien, die die Beeinflussung des Regenerationsprozesses nach einem Schlaganfall durch Training und Lernprozesse untersuchten, auf eine Einbeziehung der rechten Hemisphäre bei der Wiedergewinnung der Sprache hin.

So haben Musso et al. (1999) bei vier Patienten mit Wernicke-Aphasie die Änderung des regionalen cerebralen Blutflusses mittels der PET während eines Verständnis-Tests gemessen und das Sprachverständnis nach jedem Durchgang mit Hilfe einer kurzen Version des Token Tests (sTT) geprüft. Zwischen den Durchgängen wurde mit den Patienten ein Verständnis-Training durchgeführt. Diese Studie ergab nicht nur eine signifikante Verbesserung der Leistung der Patienten, sondern auch eine direkte Korrelation zwischen der Änderung des rCBF und dem Ergebnis des sTT. Der rechte Gyrus temporalis superior und der linke Precuneus (medialer Teil des parietalen Kortex) waren die Regionen, deren gesteigerte Aktivität am stärksten mit der traininginduzierten Verbesserung des Sprachverständnisses korrelierte.

Blasi et al. (2002) beobachteten in ihrer fMRT-Studie bei acht Patienten mit einer Broca-Aphasie und vierzehn gesunden Kontrollprobanden, dass bei der sprachlichen Aufgabe der rechte frontale Kortex (homolog zu dem Broca-Areal der linken Hemisphäre) bei den Patienten stärker aktiviert war als bei den Gesunden. Sowohl Patienten wie auch Kontrollprobanden zeigten mit zunehmender Praxis eine vergleichbare Abnahme der Reaktionszeit und der Fehlerrate sowie einen Anstieg von stereotypen Antworten. Korrespondierend dazu zeigte sich in der fMRT-Studie eine verminderte Aktivierung im Gyrus frontalis während des Lernens. Dieser Effekt deutet auf eine Integration des rechten Gyrus frontalis inferior in das sprachliche Netzwerk hin. Blasi et al. beschreiben allerdings, dass bei Aphasiepatienten das Wiedererlangen von Sprache mit zunehmender Praxis begleitet ist von einer Abnahme der Antwortstärke in dem rechten Gyrus frontalis inferior und im rechten fusiformen und occipitalen Kortex, gemessen mittels fMRT, vergleichbar mit einem Lernprozess bei Gesunden, der von einer Abnahme der Antworten im linken Gyrus frontalis inferior (Broca-Areal) und im linken occipito-temporalen Kortex begleitet ist. Zu betonen ist, dass bei den Gesunden keine praxisbezogene Aktivitätsabnahme im rechten frontalen Kortex festzustellen war. Zudem wurde bei den Patienten im Gegensatz zu den Kontrollprobanden keine praxisbezogene Aktivitätsabnahme oder Veränderung in dem linken fusiformen Kortex gefunden, einer Region, die mit dem Wiedererlernen von Sprache assoziiert wurde (Buckner et al., 2000).

Thiel et al. (2001) untersuchten in ihrer PET-Studie zur Plastizität des Sprach-Netzwerkes die Relevanz der beiden Kompensationsmechanismen, die bereits von Weiller et al. (1995) und Karbe et al. (1998) beschrieben wurden: Eine Kompensation fand sich innerhalb der geschädigten sprachdominanten Hemisphäre durch Rekrutierung von Hirnarealen in der Nähe der Läsion, die normalerweise nicht in sprachliche Aufgaben involviert sind, z.B. atypische frontolaterale Regionen wie BA 46 und 47. Der andere Kompensationsmechanismus ist ein interhemisphärischer, der in der Aktivierung homologer frontolateraler Regionen der nichtsprachdominanten Hemisphäre besteht. Die Studie zeigte bei 60 % der Hirntumor-Patienten eine Aktivierung des rechten Gyrus frontalis inferior. Thiel et al. vertreten die Theorie, dass die Aktivierung des frontalen Kortex der nichtdominanten Hemisphäre auf eine Enthemmung derselben zurückzuführen ist, d.h., dass die Hemmung der rechten Hemisphäre durch die linke über das Corpus callosum aufgrund einer Läsion der linken Hemisphäre

weggefallen ist. Diese Enthemmungs-These wurde dadurch bekräftigt, dass die Arbeitsgruppe in ihrer PET-Studie mit Hirntumor-Patienten eine frontolaterale Aktivierung auf der nichtdominanten Hemisphäre nur bei Patienten mit ausgedehnten frontalen oder temporalen Läsionen links fand. Diese Theorie ist aber auch schon in der Studie von Karbe et al. (1998) zu finden. In der Arbeit von Thiel et al. (2001) ließ sich bei den Hirntumor-Patienten kein signifikanter Unterschied in der Sprachleistung zwischen Patienten mit und ohne Aktivierung des rechten Gyrus frontalis inferior finden.

Nachdem verschiedene Studien mit funktioneller Bildgebung dargestellt haben, dass es bei Patienten mit einer Läsion der sprachdominanten linken Hemisphäre zu einer Aktivierung homologer rechtshemisphärischer Areale kommt, gibt es eine große Debatte über die funktionelle Relevanz dieser rechtshemisphärischen Aktivierung.

Cao et al. (1999) unterstreichen in ihrer fMRI-Studie ebenfalls die beiden von Weiller und Karbe beschriebenen Kompensationsmechanismen zur Wiedergewinnung der Sprache nach einem linkshemisphärischen Insult. Dabei betont die Arbeitsgruppe, dass die Wiederherstellung zerstörter linkshemisphärischer Sprach-Netzwerke über die Aktivierung der an die Läsion angrenzenden Areale zu erreichen ist. Die Studie ergab aber vor allem, dass ein bilaterales Sprach-Netzwerk effektiver arbeitet als ein rechtsdominantes und somit die Wiederherstellung des linkshemisphärischen Sprach-Netzwerkes mit einem besseren Outcome verbunden ist. Des Weiteren sprechen die Ergebnisse dafür, dass die kompensatorische Aktivität der rechten Hemisphäre mit dem Grad der Wiederherstellung linkshemisphärischer Areale umgekehrt korreliert. Anders ausgedrückt: Der ständige Verlust linkshemisphärischer Aktivität verstärkt die kompensatorische Aktivität rechtshemisphärischer Sprachareale.

Schon die PET-Studie von Karbe et al. (1998) legte dar, dass die kompensatorische Aktivität rechtshemisphärischer Areale signifikant weniger effektiv ist als die Restitution primär sprachrelevanter Netzwerke der sprachdominanten Hemisphäre. Die Schädigung des linken Gyrus temporalis superior bestimmt nach Karbe et al. die Langzeitprognose der Aphasie.

Heiss et al. untersuchten in ihrer PET-Studie (1999) bei einer Gruppe von 23 Aphasiepatienten die Sprachleistungen 2 und 8 Wochen nach dem Insult, um in der kontroversen Diskussion über den Beitrag der dominanten und nichtdominanten Hemisphäre zur Rückgewinnung der Sprache weiterzukommen. Das Ergebnis dieser Studie zeigte, dass das Ausmaß des Erhaltes des Gyrus temporalis superior posterior der dominanten

Hemisphäre (Wernicke-Areal) den Grad der Wiederherstellung der Sprache entscheidend bestimmt. Patienten mit kompletter oder nahezu kompletter Läsion des Gyrus temporalis superioris posterior erlangten eine weniger gute Sprachleistung. Diese Patienten zeigten eine Aktivierung rechter temporaler und rechter sowie linker frontaler Areale. Dieses Ergebnis legt nach Heiss et al. nahe, dass es sich bei dem Hinzuziehen rechtshemisphärischer Strukturen um eine Strategie der letzten Möglichkeit handelt, die in den meisten Fällen mit einem weniger befriedigenden Grad der Sprachwiederherstellung einhergeht. Zudem heben Heiss et al. hervor, dass das Ausmaß des Beitrags der rechten Hemisphäre individuell variere, abhängig von der individuellen bilateralen Repräsentation sprachlicher Funktionen.

Dabei betonen Heiss et al., dass es eine Hierarchie innerhalb des Sprach-Netzwerkes bezüglich der Effektivität bei der Verbesserung der Sprache von Aphasikern gibt, wobei ein befriedigendes Wiedererlangen der Sprache nur durch das Einbeziehen ipsilateraler Areale erreicht werden kann. Homologe kontralaterale Areale können zwar ermöglichen, einige sprachliche Funktionen wiederzuerlangen, aber weniger effektiv als ipsilaterale Areale.

Da mittels funktioneller Bildgebung vor allem dargestellt werden kann, welche Hirnareale in eine Aufgabe involviert sind, es aber schwierig ist, mit dieser Methode eine Aussage über die Bedeutung eines Hirnareals für eine sprachliche Aufgabe zu treffen, nutzten Thiel et al. in ihrer jüngsten Studie (2005) eine Kombination aus PET und rTMS.

Diese Arbeit von Thiel et al. (2005) untersuchte die funktionelle Relevanz der Aktivierung des rechten Gyrus frontalis inferior bei Patienten mit Hirntumoren auf der linken Hemisphäre mit Hilfe einer Kombination aus PET und rTMS. Mittels PET wurde dargestellt, dass alle Patienten eine signifikante Aktivierung des linken Gyrus frontalis inferior hatten, während sie ein Wort bilden mussten, und bei der Hälfte der Patienten eine Aktivierung des rechten Gyrus frontalis inferior bestand, die signifikant höher war als bei den gesunden Kontrollprobanden, was mit der Studie von Thiel et al. (2001) übereinstimmt. Mit Hilfe der rTMS über dem linken und rechten Gyrus frontalis inferior wurde dann untersucht, inwieweit sich sprachliche Funktionen stören lassen, ob sich eine Verzögerung der Wortbildung auslösen lässt im Sinne eines „speech arrest“. Bei den Patienten ließen sich im Gegensatz zu den Kontrollprobanden nicht nur während der Stimulation über dem linken, sondern auch über dem rechten Gyrus frontalis inferior signifikant längere Latenzzeiten feststellen. Dazu ist anzumerken, dass sich dabei nicht sagen lässt, ob dieser Effekt bei diesen Patienten schon vorher bestand oder eine

Reaktion auf die Läsion ist. Die längeren Latenzzeiten entsprechen der gemessenen höheren Aktivierung des rechten Gyrus frontalis inferior bei den Patienten, die nach Thiel et al. demnach als wesentlich für sprachliche Funktionen angesehen werden kann, da sich die sprachliche Aufgabe durch rTMS über dem rechten Gyrus frontalis inferior stören ließ. Bei diesen Patienten mit dem rTMS-Effekt über dem rechten Gyrus frontalis inferior war der Grad der Lateralität der Sprachfunktionen zur linken Hemisphäre, gemessen mittels PET, signifikant geringer als bei Patienten ohne diesen Effekt, bei ihnen ist eine Sprachdominanz am wenigsten ausgebildet. Diese Ergebnisse stimmen mit der Studie von Knecht et al. (2002) überein, die zeigte, dass der Grad der Anfälligkeit für linkshemisphärische Störungen durch TMS mit dem Grad der Lateralität der Sprachfunktionen korreliert (Abschnitt 1.2.1). Diese Patienten mit dem rechtshemisphärischen rTMS-Effekt zeigten auch längere Latenzzeiten während Stimulation über dem linken Gyrus frontalis inferior, was darauf hinweist, dass bei diesen Patienten beide Hemisphären für Sprachfunktionen wesentlich sind. Die Studie ergab somit, dass die Patienten mit der am geringsten ausgeprägten Sprachdominanz auch für eine rTMS über dem rechten Gyrus frontalis inferior anfällig waren, was verdeutlicht, dass dem rechten Gyrus frontalis inferior eine relevante Sprachfunktion zukommen kann. Allerdings betonen Thiel et al., dass die erhaltene Sprachfunktion der linken Hemisphäre bei allen Patienten, insbesondere bei denen ohne rechtshemisphärische Aktivierung, für die Aufrechterhaltung der Sprachfunktionen verantwortlich ist.

5.4 Wertung der Ergebnisse und Ausblick

Abschließend lässt sich zusammenfassen, dass die vorliegende Studie die funktionelle Rolle der nichtdominanten Hemisphäre bei der Restitution sprachlicher Funktionen nach einem Insult aufzeigt. Im Sinne der funktionellen Kopplung von kortikalem motorischem Handareal und Sprachregionen deuten die Ergebnisse darauf hin, dass die nichtdominante Hemisphäre in Sprachprozesse einbezogen wird, die im Rahmen einer längerfristigen Restitution sprachlicher Funktionen nach einem Insult ablaufen. Die Erregungssteigerung des kortikalen Handareals der nichtdominanten Hemisphäre könnte dabei ein Korrelat stattgefundener Plastizität sein.

Das Ergebnis, dass lautes Vorlesen bei Aphasikern mit linkshemisphärischem Insult die Erregbarkeit des kortikalen motorischen Handareals auf der rechten Hemisphäre deutlich erhöht, also eine funktionelle Kopplung zwischen den kortikalen Arealen, die mit dem Sprachprozess in Verbindung stehen, und solchen, die für die Handmotorik relevant sind, besteht, könnte in der Rehabilitationstherapie von Aphasikern von Nutzen sein. Neuropsychologische Studien mit Aphasikern haben gezeigt, dass das Ausführen von Hand- und Armbewegungen den Aphasikern das Finden von Wörtern erleichtert (Hanlon et al., 1990). Die vorliegende Studie liefert demnach die neurophysiologische Erklärung für diese klinische Beobachtung. So könnten Handbewegungen und Gesten als therapeutische Mittel in der Rehabilitation von Aphasikern eine größere Bedeutung erlangen. Es wäre ebenfalls denkbar, dass sich ein Standardtest zur Bewertung des therapeutischen Potentials bzw. zur Prognoseabschätzung entwickeln ließe.

Weitere Studien sollten mit einer größeren Gruppe von Aphasie-Patienten und zu verschiedenen Zeitpunkten nach dem Insultereignis durchgeführt werden, um den Verlauf des Restitutionsprozesses sprachlicher Funktionen besser beurteilen zu können. Dazu eignet sich die TMS als eine Methode, die nichtinvasiv, nicht zeitaufwendig und einfach durchzuführen ist. Des Weiteren wäre es sinnvoll, Aphasiepatienten mit verschiedenen Läsionen vergleichend zu untersuchen, um die von Heiss et al. (1999) beschriebene Hierarchie einzelner Regionen innerhalb des Sprach-Netzwerkes bezüglich ihrer Effektivität bei der Wiederherstellung sprachlicher Funktionen näher zu beleuchten.

6 LISTE DER VERWENDETEN ABKÜRZUNGEN

AABT	Aachener Aphasie Bedside Test
AAT	Aachener Aphasie Test
ACI	Arteria carotis interna
BA	Brodmann-Areal
cm	Zentimeter [physikalische Einheit]
dB	Dezibel [physikalische Einheit]
DTI	Diffusionstensorbildgebung
EMG	Elektromyographie
fMRI	functional magnetic resonance imaging
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
Hz	Hertz [physikalische Einheit]
MEG	Magnetenzephalographie
MEP	Motorisch evozierte Potentiale
ms	Millisekunde [physikalische Einheit]
mV	Millivolt [physikalische Einheit]
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PNS	Peripheres Nervensystem
rCBF	regional cerebral blood flow
rTMS	Repetitive Transkranielle Magnetstimulation
s	Standardabweichung
sec	Sekunde [physikalische Einheit]
sTT	short version of the Token Test
TMS	Transkranielle Magnetstimulation
ZNS	Zentrales Nervensystem
μ V	Mikrovolt [physikalische Einheit]

7 VERZEICHNIS DER ABBILDUNGEN, TABELLEN UND DIAGRAMME

7.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.1: Lage des Wernicke- und Broca-Areals. Die Zahlen beziehen sich auf die cytoarchitektonische Einteilung nach Brodmann. Quelle: modifiziert aus Atwood HL, MacKay WA. Neurophysiology. Schattauer Verlagsgesellschaft, Stuttgart 1994	4
Abbildung 1.2: Homunculus nach Penfield Quelle: Trepel M. Neuroanatomie: Struktur und Funktion. Urban & Schwarzenberg 1995; S. 196	15
Abbildung 1.3: 3D-Darstellung des Magnetfeldes unter einer Doppelspule Quelle: Meyer BU (Hrsg.). Magnetstimulation des Nervensystems. Springer-Verlag, Heidelberg 1992; S. 57	18
Abbildung 1.4: Ableitung von Muskelsummenaktionspotentialen, ausgelöst mittels TMS Quelle: Meyer BU (Hrsg.). Magnetstimulation des Nervensystems. Springer-Verlag, Heidelberg 1992; S. 142	22
Abbildung 2.1: Magstim 200 Magnetstimulator mit einer fokalen Doppelspule	34
Abbildung 2.2: Dialogfenster der Stimationssoftware AVMP Version 1.0	35
Abbildung 2.3: Versuchsaufbau	37
Abbildung 3.1: Strichzeichen	39
Abbildung 3.2: Zeitlicher Ablauf des Versuchs	41

7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 2.1: Aphasiepatienten	33
Tabelle 4.1: Varianzanalyse (ANOVA). Fett hervorgehoben sind die statistisch signifikanten Werte ($p \leq 0,05$).	48

7.3 Verzeichnis der Diagramme

Diagramm 4.1: Absolute Mittelwerte der MEP-Amplituden des gesamten Patientenkollektivs mit den entsprechenden Standardabweichungen für „Referenzbedingung“ und „Wort vorlesen“ im Vergleich beider Hirnhälften	43
Diagramm 4.2: Prozentuale Änderung der MEP-Amplituden durch Lesen eines Wortes im Vergleich zur Referenzbedingung „Zeichen“ für den linken Kortex der einzelnen Patienten	44
Diagramm 4.3: Prozentuale Änderung der MEP-Amplituden durch Lesen eines Wortes im Vergleich zur Referenzbedingung „Zeichen“ für den rechten Kortex der einzelnen Patienten	44
Diagramm 4.4: Gesamtergebnis des Patientenkollektivs für beide Hemisphären: Prozentuale Änderung der MEP-Amplituden durch Lesen eines Wortes im Vergleich zur Referenzbedingung „Zeichen“	46
Diagramm 4.5: Gesamtergebnis des Patientenkollektivs für beide Hemisphären: Prozentuale Änderung der MEP-Amplituden durch Mundbewegung im Vergleich zur Referenzbedingung „Zeichen“	47
Diagramm 5.1: Prozentuale Änderung der MEP-Amplituden durch Vorlesen im Vergleich zur Referenzbedingung „Zeichen“ bei Normalprobanden und Aphasikern	50

8 LITERATURVERZEICHNIS

Amassian VE, Cracco RQ. Human cerebral cortical responses to contralateral transcranial stimulation. *Neurosurgery* 1987; 20(1):148-155

Annett M. Annotation: laterality and cerebral dominance. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines* 1991; 32:219-232

Annett M. Handedness and cerebral dominance: the right shift theory. *Journal of Neuropsychology* 1998; 10:459-469

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

Avery D, George M. The Avery-George Database of rTMS Depression Studies. Internetadresse: <http://www.ists.unibe.ch/ists/TMSAvery.htm>

Aziz-Zadeh L, Cattaneo L, Rochat M, Rizzolatti G. Covert speech arrest induced by rTMS over both motor and non-motor left hemisphere frontal sites. *Journal of Cognitive Neuroscience* 2005, in Druck

Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 1985; 1(8437):1106-1107

Barker AT, Garnham CW, Freeston IL. Magnetic nerve stimulation: the effect of waveform on efficiency, determination of neural membrane time constants and the measurement of stimulator output. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology Suppl.* 1991; 43:227-237

Bartholow R. Experimental investigations into the functions of the human brain. *American Journal of Medical Science* 1874; 67:305-313

Biniek R, Huber W, Willmes K, Glindemann R, Brand H, Fiedler M, Annen C. Ein Test zur Erfassung von Sprach- und Sprechstörungen in der Akutphase nach Schlaganfällen. *Nervenarzt* 1991; 62:108-115

- Blasi V, Young AC, Tansy AP, Petersen SE, Snyder AZ, Corbetta M. Word retrieval learning modulates right frontal cortex in patients with left frontal damage. *Neuron* 2002; 36:159-170
- Blomert L, Buslach D. Amsterdam-Nijmegen Everyday Language Test (ANELT) - Deutsche Fassung. Swets u. Zeitlinger, Lisse 1997
- Blunk R, De Bleser R, Willmes K, Zeumer H. A refined method to relate morphological and functional aspects of aphasia. *European Neurology* 1981; 20:69-79
- Boroojerdi B, Foltys H, Töpper R. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the parietal cortex relieves phantom pain. *European Journal of Neuroscience Suppl.* 1998; 10:80-86
- Breier JI, Simos PG, Zouridakis G, Papanicolaou AC. Lateralization of cerebral activation in auditory verbal and non-verbal memory tasks using magnetoencephalography. *Brain Topography* 1999; 12:89-97
- Broca P. Sur le siège de la faculté du langage articulé avec deux observations d'aphémie. *Bulletin Société Anatomique, Paris* 1861; 36:330-357
- Brodmann K. Vergleichende Lokalisationslehre der Großhirnrinde dargestellt in ihren Prinzipien auf Grund des Zellbaus. Barth, Leipzig 1909
- Buckner RL, Koutstaal W, Schacter DL, Rosen BR. Functional MRI evidence for a role of frontal and inferior temporal cortex in amodal components of priming. *Brain* 2000; 123:620-640
- Cao Y, Vikingstad EM, George KP, Johnson AF, Welch KMA. Cortical language activation in stroke patients recovering from aphasia with functional MRI. *Stroke* 1999; 30:2331-2340
- Catani M, Jones DK, ffytche DH. Perisylvian language networks of the human brain. *Annals of Neurology* 2005; 57:8-16
- Chen R, Corwell B, Hallett M. Modulation of motor cortex excitability by median nerve and digit stimulation. *Experimental Brain Research* 1999; 129:77-86

Chokroverty S, Hening W, Wright D, Walczak T, Goldberg J, Burger R, Belsh J, Patel B, Flynn D, Shah S, Mero R. Magnetic brain stimulation: safety studies. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 1995; 97:36-42

Cohen LG, Roth BJ, Nilsson J, Dang N, Panizza M, Bandinelli S, Friauf W, Hallett M. Effects of coil design on delivery of focal magnetic stimulation. Technical considerations. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 1990; 75:350-357

Cohen LG, Bandinelli S, Topka H, Fuhr P, Roth BJ, Hallett M. Topographic maps of human motor cortex in normal and pathological conditions: mirror movements, amputations and spinal cord injuries. In: Levy WJ, Cracco RQ, Barker AT, Rothwell JC (Eds.). *Magnetic motor stimulation: basic principles and clinical experience*. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology Suppl.* 1991; 43:36-50

Corballis MC. *The lopsided ape. Evolution of the generative mind*. Oxford University Press, New York 1991

Corballis MC. From mouth to hand: gesture, speech and the evolution of right-handedness. *The Behavioral and Brain Sciences* 2003; 26:199-260

Counter SA, Borg E, Lofqvist L. Acoustic trauma in extracranial magnetic brain stimulation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 1991; 78:173-184

Cracco JB, Amassian VE, Cracco RQ, Maccabee PJ. Brain stimulation revisited. *Journal of Clinical Neurophysiology* 1990; 7:3-15

Dejerine J. *Anatomie des centres nerveux*. Rueff et Cie, Paris 1895

Epstein CM, Lah JJ, Meador K, Weissman JD, Gaitan LE, Dihenia B. Optimum stimulus parameters for lateralized suppression of speech with magnetic brain stimulation. *Neurology* 1996; 47:1590-1593

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

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

Ferrier D. Experiments on the brain of monkeys. *Proceedings of the Royal Society (London)* 1875; 23:409-430

Flöel A, Ellger T, Breitenstein C, Knecht S. Language perception activates the hand motor cortex: implications for motor theories of speech perception. *European Journal of Neuroscience* 2003; 18:704-708

Fritsch G, Hitzig E. Über die elektrische Erregbarkeit des Großhirns. *Archiv der Anatomie, Physiologie und Wissenschaftlichen Medizin* 1870; 300-332

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

Geller V, Grisaru N, Abarbanel JM, Lemberg T, Belmaker RH. Slow magnetic stimulation of prefrontal cortex in depression and schizophrenia. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry* 1997; 21:105-110

George MS, Wassermann EM, Williams WA, Callahan A, Ketter TA, Basset P, Hallet M, Post RM. Daily repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves mood in depression. *Neuroreport* 1995; 6:1853-1856

George MS, Wassermann EM, Kimbrell TA, et al. Mood improvement following daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression: a placebocontrolled crossover trial. *American Journal of Psychiatry* 1997; 154:1752-1756

George MS, Lisanby SH, Sackeim HA. Transcranial magnetic stimulation: applications in neuropsychiatry. *Archives of General Psychiatry* 1999; 56:300-311

Geschwind N. Language and the brain. *Scientific American* 1972; 226:76-83

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

- Greenberg BD, George MS, Martin JD. Effect of prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in obsessive-compulsive disorder: a preliminary study. *American Journal of Psychiatry* 1997; 154:867-869
- Grisaru N, Amir M, Cohen H, Kaplan Z. Effect of transcranial magnetic stimulation in posttraumatic stress disorder: a preliminary study. *Biological Psychiatry* 1998; 44:52-55
- Grünbaum ASF, Sherrington CS. Observations on the physiology of the cerebral cortex of some of the higher apes. *Proceedings of the Royal Society, London* 1901; 69:206-209
- Gualtierotti T, Patterson AS. Electrical stimulation of the unexposed cerebral cortex. *Journal of Physiology* 1954; 125:109-118
- Hadar U, Wenkert-Olenik D, Krauss R, Soroker N. Gesture and the processing of speech: neuropsychological evidence. *Brain and Language* 1998; 62:107-126
- Hanlon RE, Brown JW, Gerstman LJ. Enhancement of naming in nonfluent aphasia through gesture. *Brain and Language* 1990; 38:298-314
- Hartje W. Funktionelle Asymmetrie der Großhirnhemisphären. In: Hartje W, Poeck K (Hrsg.). *Klinische Neuropsychologie*. Thieme-Verlag, Stuttgart 2002
- Heiss WD, Kessler J, Thiel A, Ghaemi M, Karbe H. Differential capacity of left and right hemispheric areas for compensation of poststroke aphasia. *Annals of Neurology* 1999; 45:430-438
- Hoflich G, Kasper S. Application of transcranial magnetic stimulation in treatment of drug-resistant major depression – a report of two cases. *Human Psychopharmacology* 1993; 8:361-365
- Hömberg V, Netz J. Generalized seizures induced by transcranial magnetic stimulation of motor cortex. *Lancet* 1989; 2(8673):1223
- Howes D. Application of the word-frequency concept to aphasia. In: De Renck AVS, O'Connor M. *Disorders of language*. Churchill Livingstone, London 1964; pp. 47-75

Huber W, Poeck K, Weniger D, Willmes K. Der Aachener Aphasie Test. Hogrefe-Verlag, Göttingen 1983

Huber W, Poeck K, Weniger D. Aphasie. In: Hartje W, Poeck K (Hrsg.). Klinische Neuropsychologie. Thieme-Verlag, Stuttgart 2002

Jalinous R. Technical and practical aspects of magnetic nerve stimulation. Journal of Clinical Neurophysiology 1991; 8:10-25

Jäncke L, Schlaug G, Huang Y, Steinmetz H. Asymmetry of the planum parietale. Neuroreport 1994; 5:1161-1163

Jennum P, Winkel H. Transcranial magnetic stimulation. Its role in the evaluation of patients with partial epilepsy. Acta neurologica Scandinavica Suppl. 1994; 152:93-96

Karbe H, Thiel A, Weber-Luxemburger G, Herholz K, Kessler J, Heiss WD. Brain plasticity in poststroke aphasia: what is the contribution of the right hemisphere? Brain and Language 1998; 64:215-230

Kertesz A. Recovery from aphasia. In: Rose FC. Progress in aphasiology. Raven Press, New York 1984; pp. 23-39

King PJJ, Chiappa KH. Motor evoked potentials. In: Chiappa KH (Ed.). Evoked potentials in clinical medicine, 2nd Edition. Raven Press, New York 1990; pp. 509-561

Knecht S, Flöel A, Dräger B, Breitenstein C, Sommer J, Henningsen H, Ringelstein EB, Pascual-Leone A. Degree of language lateralization determines susceptibility to unilateral brain lesions. Nature Neuroscience 2002; 5:695-699

Lichtheim L. On aphasia. Brain 1884; 7:443-484

Lomas J, Pickard L, Bester S, Elbard H, Finlayson A, Zoghaib C. The communicative effectiveness index: development and psychometric evaluation of a functional communication measure for adult aphasia. Journal of Speech and Hearing Research 1989; 54:113-124

Mally J, Stone TW. Improvement in Parkinsonian symptoms after repetitive transcranial magnetic stimulation. Journal of the Neurological Sciences 1999; 162:179-184

- Martin PI, Naeser MA, Theoret H, Tormos JM, Nicholas M, Kurland J, Fregni F, Seekins H, Doron K, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation as a complementary treatment for aphasia. *Seminars in Speech and Language* 2004; 25:181-191
- McCann UD, Kimbrell TA, Morgan CM, Anderson T, Geraci M, Benson BE, Wassermann EM, Willis MW, Post RM. Repetitive transcranial magnetic stimulation for posttraumatic stress disorder. *Archives of General Psychiatry* 1998; 55:276-279
- Meister IG, Boroojerdi B, Foltys H, Sparing R, Huber W, Töpper R. Motor cortex hand area and speech: implications for the development of language. *Neuropsychologia* 2003; 41:401-406
- Meister IG, Huber W, Foltys H, Thron A, Töpper R, Boroojerdi B. A language-related coactivation of hand motor cortex on the left hemisphere. *Neuroradiology Suppl.* 1, 2004; 46:60
- Merton PA, Morton HB. Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject. *Nature* 1980; 285(5762):227
- Meyer BU (Hrsg.). *Magnetstimulation des Nervensystems. Grundlagen und Ergebnisse der klinischen und experimentellen Anwendung.* Springer-Verlag, Heidelberg 1992
- Meyer BU, Britton TC, Kloten H, Steinmetz H, Benecke R. Coil placement in magnetic brain stimulation related to skull and brain anatomy. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 1991; 81:38-46
- Michelucci R, Valzania F, Passarelli D, Santagelo M, Rizzi R, Buzzi AM, Tempestini A, Tassinari CA. Rapid-rate transcranial magnetic stimulation and hemispheric language dominance: usefulness and safety in epilepsy. *Neurology* 1994; 44:1697-1700
- Mottaghy FM, Hungs M, Brügmann M, Sparing R, Boroojerdi B, Foltys H, Huber W, Töpper R. Facilitation of picture naming after repetitive transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 1999; 53(8):1806-1812
- Murray NM. Motor evoked potentials. In: Aminoff MJ (Ed.). *Electrodiagnosis in Clinical Neurology*, 3rd Edition. Churchill Livingstone, New York, London 1992; pp. 605-626

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

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

Pascual-Leone A, Catala MD. Lasting beneficial effect of rapid-rate transcranial magnetic stimulation on slowness in Parkinson's disease. *Neurology* 1995; 45:550

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

Pascual-Leone A, Valls-Sole J, Brasil-Neto JP, Cohen LG, Hallett M. Seizure induction and transcranial magnetic stimulation. *Lancet* 1992a; 339(8799):997

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

Pascual-Leone A, Houser CM, Reese K, Shotland LI, Grafman J, Sato S, Valls-Sole J, Brasil-Neto JP, Wassermann EM, Cohen LG, Hallett M. Safety of rapid-rate transcranial magnetic stimulation in normal volunteers. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 1993; 89:120-130

Pascual-Leone A, Valls-Sole J, Brasil-Neto JP, Cohen LG, Hallett M. Akinesia in Parkinson's disease. I. Shortening of simple reaction time with focal, single-pulse transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 1994a; 44:884-891

Pascual-Leone A, Valls-Sole J, Brasil-Neto JP, Cohen LG, Cammarotta A, Grafmann J, Hallett M. Akinesia in Parkinson's disease. II. Effects of subthreshold repetitive transcranial motor cortex stimulation. *Neurology* 1994b; 44:892-898

Pascual-Leone A, Rubio B, Pallardo F, Catala MD. Rapid-rate transcranial magnetic stimulation of left dorsolateral prefrontal cortex in drug-resistant depression. *Lancet* 1996a; 348(9022):233-237

- Pascual-Leone A, Catala MD, Pascual-Leone P. A lateralized effect of rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the prefrontal cortex on mood. *Neurology* 1996b; 46:499-502
- Penfield W, Boldrey A. Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation. *Brain* 1937; 60:389-443
- Poeck K. Was verstehen wir unter aphasischen Syndromen? In: Schnelle H. Sprache und Gehirn. Suhrkamp-Verlag, Frankfurt 1981
- Poeck K. What do we mean by “aphasic syndromes”? A neurologist’s view. *Brain and Language* 1983; 20:79-89
- Poeck K, Huber W, Willmes K. Outcome of intensive language treatment in aphasia. *The Journal of Speech and Hearing Disorders* 1989; 54:471-479
- Polson MJR, Barker AT, Freeston IL. Stimulation of nerve trunks with time-varying magnetic fields. *Medical and Biological Engineering and Computing* 1982; 20:243-244
- Porac C, Coren S. Lateral preferences and human behaviour. Springer-Verlag, New York 1981
- Pujol J, Deus J, Losilla JM, Capdevila A. Cerebral lateralization of language in normal left-handed people studied by functional MRI. *Neurology* 1999; 52:1038-1043
- Rauscher FH, Krauss RM, Chen YS. Gesture, speech, and lexical access: the role of lexical movements in speech production. *Psychological Science* 1996; 7:226-231
- Rizzolatti G, Arbib MA. Language within our grasp. *Trends in Neuroscience* 1998; 21:188-194
- Rizzolatti G, Craighero L. The mirror-neuron system. *Annual Review of Neuroscience* 2004; 27:169-192

Rossini PM, Barker AT, Berardelli A, Caramia MD, Caruso G, Cracco RQ, Dimitrijevic MR, Hallett M, Katayama Y, Lucking CH. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 1994; 91:79-92

Salmelin R, Hari R, Lounasma OV, Sams M. Dynamics of brain activation during picture naming. *Nature* 1994; 368:463-465

Selnes OA. The ontogeny of cerebral language dominance. *Brain and Language* 2000; 71:217-220

Seyal M, Mull B, Bhullar N, Ahmad T, Gage B. Anticipation and execution of a simple reading task enhance corticospinal excitability. *Clinical Neurophysiology* 1999; 110:424-429

Siebner HR, Mentschel C, Auer C, Conrad B. Repetitive transcranial magnetic stimulation has a beneficial effect on bradykinesia in Parkinson's disease. *Neuroreport* 1999a; 10:589-584

Siebner HR, Tormos JM, Ceballos-Baumann AO, Auer C, Catala MD, Conrad B, Pascual-Leone A. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex in writer's cramp. *Neurology* 1999b; 3:529-537

Sparing R, Mottaghy FM, Hungs M, Brüggmann M, Foltys H, Huber W, Töpper R. Repetitive transcranial magnetic stimulation effects on language function depend on the stimulation parameters. *Journal of Clinical Neurophysiology* 2001; 18(4):326-330

Springer SP, Deutsch G. *Linkes Gehirn, Rechtes Gehirn*, 3. Aufl. Spektrum, Heidelberg 1995

Steinmetz H, Volkmann J, Jäncke L, Freund HJ. Anatomical left-right asymmetry of language-related temporal cortex is different in left- and right-handers. *Annals of Neurology* 1991; 29:315-319

Stewart L, Walsh V, Frith U, Rothwell JC. TMS produces two dissociable types of speech disruption. *NeuroImage* 2001; 13:472-478

Tergau F, Naumann U, Paulus W, Steinhoff BJ. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation improves intractable epilepsy. *Lancet* 1999; 353:2209

Thiel A, Herholz K, Koyuncu A, Ghaemi M, Kracht LW, Habedank B, Heiss WD. Plasticity of language networks in patients with brain tumors: a positron emission tomography activation study. *Annals of Neurology* 2001; 50:620-629

Thiel A, Habedank B, Winhuisen L, Herholz K, Kessler J, Haupt WF, Heiss WD. Essential language function of the right hemisphere in brain tumor patients. *Annals of Neurology* 2005; 57:128-131

Thulborn KR, Carpenter PA, Just MA. Plasticity of language-related brain function during recovery from stroke. *Stroke* 1999; 30:749-754

Tokimura H, Tokimura Y, Oliviero A, Asakura T, Rothwell JC. Speech-induced changes in corticospinal excitability. *Annals of Neurology* 1996; 40:628-634

Töpper R, Mottaghy FM, Brüggmann M, Noth J, Huber W. Facilitation of picture naming by focal transcranial magnetic stimulation of Wernicke's area. *Experimental Brain Research* 1998; 121(4):371-378

Trepel M. *Neuroanatomie: Struktur und Funktion*. Urban & Schwarzenberg 1995

Wada J, Rasmussen T. Intracarotid injection of sodium amytal for the lateralization of cerebral speech dominance. *Journal of Neurosurgery* 1960; 17:266-282

Wassermann EM. Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5-7, 1996. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 1998; 108:1-16

Weiller C, Isensee C, Rijntjes M, Huber W, Müller S, Bier D, Dutschka K, Woods RP, Noth J, Diener HC. Recovery from Wernicke's aphasia: a positron emission tomographic study. *Annals of Neurology* 1995; 37:723-732

Weisenburg T, McBride E. *Aphasia. A clinical and psychological study*. Hafner, New York 1935

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

Weyh T, Schreivogel K. Technische und physikalische Grundlagen. In: Meyer BU (Hrsg.). Magnetstimulation des Nervensystems. Grundlagen und Ergebnisse der klinischen und experimentellen Anwendung. Springer-Verlag, Heidelberg 1992

Willmes K, Poeck K. Ergebnisse einer multizentrischen Untersuchung über die Spontanprognose von Aphasien vaskulärer Ätiologie. Nervenarzt 1984; 55:62-71

Willmes K, Poeck K. To what extent can aphasic syndromes be localized? Brain 1993; 116:1527-1540

Zaidel E. Language functions in the two hemispheres following complete cerebral commissurotomy and hemispherectomy. In: Boller F, Grafman J. Handbook of Neuropsychology, Vol. 4. Elsevier, Amsterdam 1990; pp. 115-150

9 ANHANG

9.1 Patientenerklärung

Neurologische Klinik
der Medizinischen Fakultät
der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachen
Direktor : Universitätsprofessor Dr. med. J. Noth

Screening Protokoll für die Untersuchung von Patienten mit der transkraniellen Magnetstimulation zur Untersuchung von Sprache und Handmotorik

Name:

Adresse:

Telefon:

Geburtsdatum:.....

Muttersprache:.....

Geschlecht: männlich ☐ weiblich ☐

1. Haben oder hatten Sie eine der folgenden Krankheiten ?

	Ja	Nein
Epilepsie	☐	☐
Fieberkrämpfe	☐	☐
Bewußtlosigkeit	☐	☐
Hirnhautentzündung	☐	☐
Schlaganfall	☐	☐
Schilddrüsenerkrankung	☐	☐
schwere Kopfverletzungen	☐	☐

2. Sind in Ihrer Familie Fälle von Epilepsie bekannt ?

Ja	Nein
☐	☐

3. Trinken Sie oder haben Sie regelmäßig Alkohol getrunken?

Ja	Nein
☐	☐

4. Nehmen Sie oder haben Sie regelmäßig Drogen eingenommen?

Ja	Nein
☐	☐

5. Nehmen oder haben Sie regelmäßig Beruhigungsmittel oder Schlafmittel (Benzodiazepine, Barbiturate, Neuroleptika) eingenommen?

Ja Nein
O O

6. Nehmen Sie zur Zeit Medikamente ein ?

Ja Nein
O O

Falls ja, welche und weswegen.....

7. Besteht eine Medikamentenallergie?

Ja Nein
O O

8. Beantworten sie nun bitte die folgenden Fragen.

	Ja	Nein
Haben sie einen Herzschrittmacher ?	O	O
Haben Sie eine künstliche Herzklappe?	O	O
Haben Sie Gefäßklipps an Hirngefäßen oder anderen Gefäßen?	O	O
Haben Sie eine Mittelohrprothese?	O	O
Haben Sie Metallsplitter im Auge?	O	O
Haben Sie andere Metallimplantate im Körper?	O	O

Während der Untersuchung müssen Sie Haarspangen, Zahnschienen, Ohrringe, andere Schmuckstücke, Hörgeräte und Uhren vorübergehend ablegen.

Aachen, den

.....
Unterschrift

Neurologische Klinik
der Medizinischen Fakultät
der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachen
Direktor : Universitätsprofessor Dr. med. J. Noth

PATIENTENINFORMATION
Zur Untersuchung von Sprache und Handmotorik bei Patienten mit Aphasie

Sehr geehrte Patientin,
sehr geehrter Patient,

Mit nicht-invasiven Untersuchungen ist es möglich die Funktionsweise des menschlichen Gehirns zu untersuchen. Eine Methode ist die transkranielle Magnetstimulation (TMS), mit der die Verschaltung des Gehirns mit den Muskeln untersucht werden kann. Sie ist seit vielen Jahren routinemäßig etabliert. Die Stimulation erfolgt mittels einer Magnetspule in Berührung mit der Kopfhaut und ist weitgehend schmerzlos.

Bei Ihnen soll mittels der transkraniellen Magnetstimulation die Verbindung von Sprache und Handmotorik untersucht werden. Hierzu werden Ihnen auf einem Computerbildschirm Worte präsentiert, die Sie laut vorlesen. Vor, während oder nach dem Lesen erfolgt die Stimulation mit der Magnetspule.

Als Nebenwirkung der transkraniellen Magnetstimulation können kurzzeitige Kieferschmerzen oder Kopfschmerzen auftreten, die gut auf herkömmliche Schmerzmittel ansprechen. Aufgrund der erhöhten Reizbarkeit des Gehirns bei Personen mit Epilepsie sind Patienten, die unter Epilepsie leiden, sicherheitshalber von den Untersuchungen ausgeschlossen.

Die Untersuchung findet in Anwesenheit eines Arztes statt und kann auf Ihren Wunsch jederzeit abgebrochen werden. Falls Sie weitere Fragen haben, stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung.

Ich erkläre mich mit der oben beschriebenen Untersuchung einverstanden.

Aachen, den

.....
Unterschrift

9.2 Einzelwerte

Aachener Aphasie Test (AAT)												
Patient	Datum	KOM	ART	AUT	SEM	PHO	SYN	TOKEN	NACH	SCHR	BEN	SV
B.A.	Broca-Aphasie, Sprechapraxie											
	04.2001	2	4	4	3	2	2	6/91	114/54	72/76	97/75	97/79
T.K.	schwere Sprechapraxie, leichte bis mittelschwere Broca-Aphasie											
	12.04.00							35	8	37	52	90
	16.01.01	0	5	0	0	0	0	6/91	63/22	60/61	58/40	102/88
M.D.	mittelschwere Broca-Aphasie, Sprechapraxie											
	21.06.01	3	4	2	3	4	2	21/63	108/48	61/62	82/53	85/59
F.A.	mittelschwere Broca-Aphasie bei gut erhaltenen Sprachverständnisleistungen, Sprechapraxie, dysarthrische Beeinträchtigungen											
	05.03.01	2	3	2	3	3	2	23/58	84/31	56/58	84/56	100/85
H.B.	nichtklassifizierbare Aphasie											
	11.01.01	4	3	5	4	3	4	0/99	132/74	86/96	117/99	114/100
R.K.	globale Aphasie											
	15.02.01	2	5	2	3	3	1	47/13	111/50	2/12	59/40	61/29
R.S.	mittelgradige nicht-klassifizierbare Aphasie											
	16.08.01	1	5	4	3	4	1	44/5	106/45	33/42	-	84/49
	10.01.02	2	5	4	3	2	1	37/33	114/54	44/47	47/35	76/45
L.W.	leichte bis mittelgradige nicht-klassifizierbare Aphasie mit herausragenden Beeinträchtigungen in der Schriftsprache											
	24.01.01	2	4	4	3	4	3	29/47	115/55	26/34	84/56	85/59
	09.07.01	3	5	3	3	3	3	23/58	125/67	39/43	97/75	87/62
	06.12.01	3	5	3	3	4	3	12/77	120/60	35/40	101/82	98/81
W.R.	gebesserte Leitungsaphasie											
	08.03.00	3	5	3	3	4	4	23/58	115/55	76/82	103/84	106/93
	08.01.02	3	5	5	3	3	3	27/50	112/51	71/75	103/84	101/86
	21.02.02	4	5	5	3	4	3	20/65	120/60	77/84	107/89	110/97
J.Z.	mittelgradige nicht-klassifizierbare Aphasie mit signifikant verbesserten Benennleistungen											
	05.04.00	2	4	3	3	3	3	31/44	125/67	50/51	72/46	81/53
	26.04.01	2	5	4	3	3	3	23/58	118/57	50/51	74/47	88/64
	14.11.01	3	4	4	3	3	3	25/53	118/57	54/56	90/63	81/53
W.G.	leichte amnestische Aphasie											
	08.05.01	4	4	5	4	4	4	13/76	136/81	75/80	106/88	112/98
	25.09.01	4	5	5	4	4	4	6/91	145/92	83/93	112/97	108/95
	07.11.01	4	5	5	4	4	4	3/95	148/97	89/99	119/100	119/100
C.R.	Broca-Aphasie in Rückbildung											
	24.05.00	4	4	5	3	4	4	16/72	139/84	85/95	110/94	89/65
	05.07.01	3	5	5	3	4	2	32/42	135/79	76/82	106/88	92/70
	04.02.02	3	5	5	3	5	4	22/60	133/76	82/91	109/93	101/86

AAT-Testteil 1

Bewertungskriterien für Spontansprache

KOM Kommunikationsverhalten
 ART Artikulation und Prosodie
 AUT Automatisierte Sprache
 SEM Semantische Struktur
 PHO Phonematische Struktur
 SYN Syntaktische Struktur

AAT-Testteil 2 bis 6

TOKEN Token-Test
 NACH Nachsprechen
 SCHR Schriftsprache
 BEN Benennen
 SV Sprachverständnis

DANKSAGUNG

Ich danke Herrn Univ.-Prof. Dr. med. J. Noth dafür, dass ich die Räume und Geräte der Neurologischen Klinik für die Studie nutzen durfte.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. R. Töpper für die Überlassung des Themas und die intensive Betreuung der Arbeit, insbesondere die konstruktive Diskussion in der TMS-Gruppe.

Ich danke Herrn Dr. med. I. G. Meister und Herrn Dr. med. R. Sparing dafür, dass sie mich vom Beginn der Experimente an geduldig unterstützt und mir konstruktive Rückmeldungen gegeben haben.

Des Weiteren möchte ich mich bei allen Aphasiepatienten dafür bedanken, dass sie sich bereiterklärt haben, an den Versuchen teilzunehmen.

Meiner Familie gilt mein ausdrücklicher Dank dafür, dass sie mich mit großer Ausdauer während meines Studiums einschließlich dieser Promotion begleitet hat.

LEBENS LAUF**DUNJA ANNA MARIA GEBERT****PERSÖNLICHE DATEN**

- Anschrift: Luisenstraße 10
44137 Dortmund
- Geburtsdatum: 07.06.1978
- Geburtsort: Kiel
- Familienstand: ledig
- Staatsangehörigkeit: deutsch
- Konfession: evangelisch

SCHULISCHE AUSBILDUNG

- | | |
|-------------|--|
| 1984 – 1988 | Grundschule Fockbek
Kreis Rendsburg-Eckernförde |
| 1988 – 1997 | Gymnasium Kronwerk, Rendsburg
Abschluss: Abitur |

STUDIUM

- | | |
|-------------------|---|
| 10/1997 – 05/2005 | Studium der Humanmedizin am Universitätsklinikum
der RWTH Aachen |
| 03/2000 | Ärztliche Vorprüfung |
| 08/2001 | Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung |
| 09/2003 | Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung |
| 05/2005 | Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung |
| 07/2005 | Approbation als Ärztin |

Dortmund, 29. Januar 2007