

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
KLINIK UND POLIKLINIK FÜR NEUROLOGIE  
-Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. E.B. Ringelstein-

Effekte der transkraniellen Magnetstimulation  
auf die Bild-Wort-Verifikation

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät  
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von  
Summ, Oliver  
aus Münster  
2007

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
Der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. V. Arolt

1. Berichterstatter: Professor. Dr. med. S. Knecht

2. Berichterstatter: Universitätsprofessor Dr.med. H. W. Bothe MA

Tag der mündlichen Prüfung: 09.01.2007

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Aus der Klinik und Poliklinik für Neurologie  
- Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. E.B. Ringelstein –  
Referent: Professor Dr. med. S. Knecht  
Koreferent: Universitätsprofessor Dr. med. H. W. Bothe MA

### **Zusammenfassung**

Effekte der transkraniellen Magnetstimulation auf die  
Bild-Wort-Verifikation

Summ, Oliver

Ziel der vorgelegten Arbeit war es, Effekte unterschiedlicher Parameter der transkraniellen Magnetstimulation (TMS) auf die Bild-Wort-Verifikation zu prüfen und somit erste Hinweise zu erlangen, ob die TMS einen möglichen Ansatz zur Therapie von Aphasien bietet. Dies hat eine besondere Relevanz, da die Therapie der Aphasien noch immer langwierig und schwierig ist.

Die optimalen Parameter der Stimulation sind noch nicht bekannt. Aus diesem Grund wurde im Rahmen dieser Studie bei insgesamt 20 gesunden Probanden TMS durchgeführt. Es wurden zwei Gruppen unterschieden: Bei der ersten Gruppe wurde eine Einzelpuls-TMS durchgeführt, bei der zweiten Gruppe repetitive TMS unter unterschiedlichen Stimulationsbedingungen. Der Effekt der TMS wurde bei beiden Gruppen mit Hilfe der Reaktionszeiten der Probanden bei einem Bild-Wort-Verifikationsparadigma beurteilt. Die hier vorgestellte Arbeit konnte einen generellen fasilitierenden Effekt unter diesen Bedingungen zeigen. Der Stimulationsort hatte keine wesentliche Rolle. Der fasilitierende Effekt war bei der Testung mit längeren Wörtern in dem Bild-Wort-Verifikationsparadigma am deutlichsten ausgeprägt - ein Hinweis darauf, dass der Effekt auch vom Komplexitätsgrad der beobachteten Aufgabe abhängt. Die Auswertung in Bezug auf die Impulshäufigkeit in der Einzelpuls-Testung zeigte den Trend, dass die Reaktionszeiten der Probanden sich verringerten, wenn mehrere Bild-Wortpaare mit TMS aufeinander folgten, und zeigte somit einen möglichen Summationseffekt. Eine Empfehlung, ob die TMS zur Therapie eingesetzt werden kann, ist derzeit weiterhin nicht möglich. Um diese Frage zu beantworten müssen noch weitere Studien durchgeführt werden.

Tag der mündlichen Püfung: 09.01.2007



## **INHALTSVERZEICHNIS**

### **ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....**

### **TABELLENVERZEICHNIS.....**

### **VERZEICHNIS DER ABKÜRZUNGEN.....**

## **1. EINLEITUNG .....1**

## **2. FRAGESTELLUNG .....2**

## **3. GRUNDLAGEN.....3**

### **3.1 SPRACHE.....3**

3.1.1 Was ist Sprache? .....3

3.1.2 Aphasie und Aphasiemodelle.....3

### **3.2 DAS ASYMMETRISCHE GEHIRN .....5**

3.2.1 Morphologische Asymmetrie .....6

3.2.1.1 Was bedeutet anatomisch asymmetrisch? .....6

3.2.1.2 Neuroanatomische Asymmetrie .....6

3.2.2 Funktionelle Asymmetrie .....8

3.2.2.1 Was bedeutet funktionell asymmetrisch? .....8

3.2.3 Neuroanatomische und funktionelle Asymmetrien – ein  
Zusammenhang? .....9

### **3.3 METHODISCHE GRUNDLAGEN.....10**

3.3.1 Transkranielle Dopplersonographie..... 10

3.3.1.1 Physikalisches Prinzip der Dopplersonographie ..... 11

3.3.2 Transkranielle Magnetstimulation ..... 12

3.3.2.1 Physikalische Prinzipien der TMS ..... 12

### **3.4 SPRACHE UND MODULATION DURCH TMS.....14**

### **3.5 DAS 10/20 SYSTEM.....16**

## **4. METHODIK.....21**

<b>4.1 PROBANDEN .....</b>	<b>21</b>
<b>4.2 CHARAKTERISIERUNG DER PROBANDEN .....</b>	<b>21</b>
4.2.1 Feststellung des Grades der Sprachlateralität.....	22
4.2.2 Bestimmung der Stimulationsorte .....	23
4.2.3 Bestimmung der motorischen Schwelle.....	24
<b>4.3 AUSWAHL DER STIMULATIONSORTE.....</b>	<b>24</b>
<b>4.4 AUSWAHL DER STIMULATIONSFREQUENZEN .....</b>	<b>25</b>
<b>4.5 TRANSKRANIELLE MAGNETSTIMULATION .....</b>	<b>26</b>
4.5.1 Versuchsdesign .....	26
4.5.2 Die Apparaturen .....	28
4.5.3 Versuchsabläufe der TMS .....	29
4.5.3.1 Versuchsablauf der rTMS .....	30
4.5.3.2 Versuchsablauf der Singlepulse-TMS.....	33
<b>4.6 AUSWERTUNG DER DATEN.....</b>	<b>36</b>
<b>4.7 STATISTIK.....</b>	<b>36</b>

## **5. ERGEBNISSE.....37**

<b>5.1 PROBANDENCHARAKTERISIERUNG .....</b>	<b>37</b>
<b>5.2 REPETITIVE TMS .....</b>	<b>37</b>
5.2.1 Training .....	37
5.2.2 Auswertung nach Ort und Frequenz.....	38
5.2.3 Auswertung nach zeitlichem Ablauf .....	41
5.2.3.1 Auswertung nach zeitlichem Ablauf unterteilt für Orte und Frequenzen.....	43
<b>5.3 EINZELPULS-TMS .....</b>	<b>44</b>
5.3.1 Training .....	44
5.3.2 Auswertung nach Stimulationsort.....	45
5.3.3 Auswertung nach zeitlichem Ablauf .....	46
5.3.4 Einfluss der Impulshäufigkeit .....	48

<b><u>6. DISKUSSION .....</u></b>	<b><u>50</u></b>
<b>6.1 FAZILITATION DURCH rTMS.....</b>	<b>50</b>
<b>6.2 LIMITATIONEN DER STUDIE .....</b>	<b>51</b>
6.2.1 Design .....	52
6.2.2 TMS Parameter.....	54
6.2.3 Übertragbarkeit auf Aphasiker .....	54
<b>6.3 PROBLEME SCHEINBAR WIDERSPRÜCHLICHER STUDIEN .....</b>	<b>56</b>
<b><u>7. ZUSAMMENFASSUNG.....</u></b>	<b><u>57</u></b>
<b><u>8. LITERATURVERZEICHNIS.....</u></b>	<b><u>58</u></b>
<b><u>9. LEBENSLAUF.....</u></b>	<b><u>73</u></b>
<b><u>10. DANKSAGUNG .....</u></b>	<b><u>74</u></b>
<b><u>11. ANHANG .....</u></b>	<b><u>75</u></b>
<b>11.1 AUFKLÄRUNGSBOGEN .....</b>	<b>75</b>
<b>11.2 FRAGEBOGEN .....</b>	<b>83</b>
<b>11.3 PROTOKOLL .....</b>	<b>85</b>
<b>11.4 FRAGEBOGEN ZUR HANDPRÄFERENZ NACH OLDFIELD.....</b>	<b>90</b>

## **Abbildungsverzeichnis**

Abb. 1:	Das Standard 10-20 System zur Elektrodenplatzierung.	S.17
Abb. 2:	Das 10-20 Elektrodensystem in Seitenansicht von links.	S.18
Abb. 3:	Darstellung des Gehirns in Relation zum 10-20 Elektrodensystem.	S.18
Abb. 4:	Darstellung des 10-20 Elektrodensystems beim Blick von oben in Bezug auf die Kopfoberfläche und die Hirnrindenregionen.	S.19
Abb. 5:	Versuchsanordnung zur Untersuchung auf Sprachdominanz der Hemisphären mittels fTCD.	S.23
Abb. 6:	Darstellung der von der linken Seite aus sichtbaren Stimulationsorte.	S.25
Abb. 7:	Sitzposition des Probanden vor dem 21" Monitor.	S.28
Abb. 8:	TMS-Gerät mit angeschlossener „figure-of-eight-coil“ und Boostermodulen.	S.29
Abb. 9:	Proband mit Haube und aufgezeichneten Punkten nach 10/20-System zur Stimulation mittels TMS.	S.30
Abb. 10:	Schema des Versuchsablaufs der rTMS.	S.32
Abb. 11:	Sham-Stimulation mit Kippung der Spule um 90° zur Kopfoberfläche.	S.34
Abb. 12:	Schema des Versuchsablaufs der rTMS.	S.35
Abb. 13:	Reaktionszeiten im Training für rTMS mit den Wortlängen 1-3.	S.38
Abb. 14:	Reaktionszeiten im rTMS-Trial – Darstellung für Orte und Frequenzen.	S.40
Abb. 15:	Reaktionszeiten im zeitlichen Ablauf des rTMS-Trials.	S.42
Abb. 16:	Mittelwerte der Reaktionszeiten der Wortlängen 1-3 getrennt nach Bedingung und Wortlänge.	S.43
Abb. 17:	Reaktionszeiten im Training für SP-TMS mit den Wortlängen 1-3.	S.45
Abb. 18:	Reaktionszeiten im SP-TMS-Trial in Bezug auf Orte.	S.46
Abb. 19:	Reaktionszeiten im zeitlichen Ablauf des SP-TMS-Trials.	S.47
Abb. 20:	Mittelwerte der Reaktionszeiten der Wortlängen 1-3 getrennt nach Bedingung und Wortlänge.	S.48

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Zusammensetzung der Wortblöcke in den Versuchsreihen.	S.27
Tabelle 2: Darstellung der verschiedenen rTMS-Bedingungen.	S.33

## Verzeichnis der Abkürzungen

ANOVA	Varianzanalyse (Analysis of variance)
EEG	Elektroenzephalogramm (n.); Elektroenzephalographie (f.)
EMG	Elektromyogramm (n.); Elektromyographie (f.)
fTCD	funktionelle transkranielle Dopplersonographie
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
Hz	Herz, Maßeinheit der Frequenz
IBM	International Business Machines Corporation
LD	linksdominant
LH	Linkshänder
LI	Lateralitätsindex
MCA	Arteria cerebri media
mm	Millimeter
MRT	Magnetresonanztomographie
PFF	Paradoxe Funktionelle Fazilitation
PAC	primär auditorischer Cortex
PC	Personal Computer
RD	rechtsdominant
RH	Rechtshänder
rTMS	repetitive transkranielle Magnetstimulation
RT	reaktiontime (Reaktionszeit)
s	Sekunden
SP-TMS	Einzelpuls-TMS (Singlepulse-TMS)
SPSS	Statistiksoftware (Statistical Package for the Social Sciences der Firma SPSS Inc.)
TMS	Transkranielle Magnetstimulation
t-Test	Hypothesentest

## **1. Einleitung**

Dank moderner neurologischer Therapien überleben immer mehr Patienten einen Schlaganfall. Von allen Folgen eines Schlaganfalls ist die Aphasie für den Patienten, seine Familie und die Gesellschaft eine der schwerwiegendsten. Die Wiederherstellung von Sprachfunktionen könnte durch Übernahme beeinträchtigter Funktionen durch nicht geschädigte Hirnareale sowie durch Reorganisation geschädigter Areale erklärt werden. Dabei sind die Prozesse der Rehabilitation einer Aphasie nach Hirnläsion noch immer nicht vollständig geklärt.

Diese Rehabilitation ist langwierig, kostenintensiv und zeigt oft nur einen geringen Erfolg. Daher werden zurzeit intensiv neue Therapiemöglichkeiten geprüft. Die bisher erprobten Verfahren setzen bei der Neuromodulation an. Eben diese Verfahren gilt es zu optimieren, um eine möglichst rasche Erholung der Sprachfähigkeiten erreichen zu können.

Ein neuer möglicher Therapieansatz ist die Transkranielle Magnetische Stimulation (TMS), mit der kortikale Erregbarkeit und kognitive Funktionen geringgradig verändert werden können.

Aus verschiedenen Untersuchungen an gesunden Personen zur TMS ist bekannt, dass sich durch TMS die Leistungen in sprachlichen Aufgaben beeinflussen lassen.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist, die Effekte unterschiedlicher Stimulationsparameter der TMS anhand einer Bild-Wort-Verifikationsaufgabe zu testen, um diese möglichst gezielt und mit maximalem therapeutischem Effekt einsetzen zu können.

In dieser Studie wurde der Effekt von TMS, unter unterschiedlichen Stimulationsbedingungen an 20 gesunden Probanden anhand eines Bild-Wort-Verifikationsparadigmas untersucht.

## **2. Fragestellung**

Die Daten dieser Arbeit wurden zur Überprüfung folgender Fragen erhoben:

- Welche Stimulationsfaktoren zeigen eine signifikante Beeinflussung von Sprachfunktionen?
- Über welcher Hirnregion ist der TMS-Effekt am größten?



---

## **3. Grundlagen**

### **3.1 Sprache**

#### 3.1.1 Was ist Sprache?

Das wichtigste Instrument der menschlichen Kommunikation ist die Sprache. Spezifisch für die menschliche Sprache ist die Eigenheit, Lauten nicht nur eine einzige Bedeutung zuzuordnen. So entstehen beim Menschen durch die Kombination dieser Laute neue Ebenen, welche überhaupt erst die Kommunikation auf einer so abstrakten Ebene wie bei der menschlichen Sprache ermöglichen. Die Grundlage der Sprache wird durch den Wortschatz und die Grammatik, eine Verwendung von kombinatorischen Regeln, geschaffen. Durch dieses Regelwerk der Sprache entsteht sogar die Möglichkeit Dinge zu beschreiben, die an sich noch unbekannt sind, wie dies der Fall ist bei dem Erstellen von Hypothesen (von Humboldt, 1836). Es gibt unterschiedliche Theorien zur Entstehung von Sprache (Deacon, 2000; Aboitiz, Garcia, 1997; MacWhinney, 1998; Pinker, 1994). Viele Anthropologen sehen in der Sprachfähigkeit und in deren Entwicklung einen wesentlichen Teil der menschlichen Evolution: So ist die kulturelle Evolution des Menschen im Wesentlichen auf der Sprachfähigkeit und deren Folgen begründet.

#### 3.1.2 Aphasie und Aphasiemodelle

Läsionen sprachrelevanter Gehirnstrukturen äußern sich klinisch als Sprachstörung – die Aphasie. Deren Prävalenz beträgt in Deutschland ca. 85.000, dies entspricht ca. 0,1% der Bevölkerung. Die Inzidenz beträgt ca. 25.000 (Huber et al., 1991). Umschriebene Läsionen der sprachrelevanten Strukturen werden in erster Linie durch den linkshemisphärischen Insult verursacht, welcher strömungsbedingt

hauptsächlich das Versorgungsgebiet der Arteria cerebri media (MCA) und ihrer Äste betrifft. Hierbei sind die Arteria praerolandica, welche wesentlich die Broca Region versorgt und die Arteria temporalis posterior, welche wesentlich die Wernicke Region versorgt, hervorzuheben. Auf die Relevanz dieser Regionen wird im weiteren Verlauf eingegangen.

Bei der Beschreibung von Aphasien werden vier Standardsyndrome unterschieden: (I) die durch Sprachverständnisstörung gekennzeichnete „Wernicke-Aphasie“, (II) die „Broca-Aphasie“ mit eingeschränkter und grammatikalisch fehlerhafter Sprachproduktion, (III) die durch Benennungsstörung charakterisierte amnestische Aphasie und (IV) die globale Aphasie mit gestörtem Sprachverständnis und gestörter Sprachproduktion. Eine Unterscheidung dieser Syndrome ist operational z.B. mit Hilfe des Aachener Aphasie Tests möglich (Huber et al., 1984).

Begründet auf den ersten Erkenntnissen zu Aphasie bestand in der klassischen Aphasie-Lehre eine klare Beziehung zwischen Läsionsort und dem folgenden Syndrom (Huber et al., 1989). Paul Broca (1824 -1880) fand durch Autopsien heraus (1863), dass einige Patienten, die zu Lebzeiten an Sprachstörungen gelitten hatten, Läsionen im Bereich des linken Stirnlappens aufwiesen. Läsionen, die rechtsseitig gelegen waren, verursachten dagegen keine Sprachstörung. Die nach Broca benannte Aphasie beruht auf einer Läsion im Versorgungsgebiet der linken Arteria praerolandica. Carl Wernicke (1848 – 1905), der ebenfalls Patienten mit Sprachstörung post mortem untersuchte (1874), stellte allerdings fest, dass einige Patienten mit Sprachstörungen nicht die von Broca beschriebenen Veränderungen zeigten, sondern ebensolche im Bereich des Temporallappens. Vergleichbare rechtsseitige Veränderungen führten wiederum nicht zu Sprachstörungen. Die „Wernicke-Aphasie“ tritt also nach einer Läsion des linken Gyrus temporalis superior auf.

Dieser klassische Syndromansatz erfährt seit ca. 30 Jahren eine deutliche Relativierung durch neuere Erkenntnisse. So führen zwar Läsionen der linken Hemisphäre häufiger als solche der rechten zu Aphasien (Kimura

---

1983), doch auch eine Läsion der eigentlich nicht sprachdominanten Hemisphäre kann zur Sprachstörung, zur so genannten gekreuzten Aphasie führen (Bakar et al., 1996; Basso et al., 1985; Habib et al., 1983; Hindson et al., 1984).

### **3.2 Das asymmetrische Gehirn**

Obwohl der Körper des Menschen auf den ersten Blick symmetrisch erscheint, ist die eine Hälfte nicht das exakte Spiegelbild der anderen. Dies gilt sowohl für die morphologischen als auch für die funktionellen Aspekte. Denn bei den unterschiedlichsten Tätigkeiten werden die Hemisphären nicht gleichermaßen eingesetzt. Dieses gilt auch für das Gehirn: So sind die beiden Hemisphären morphologisch nicht absolut symmetrisch, auch ihre Funktionen sind nicht gleich, sie sind funktionell asymmetrisch.

Untersuchungen zur funktionellen Symmetrie des Gehirns versuchen kognitive Prozesse definierten Morphologien zuzuordnen. Probleme, die hierbei auftreten, sind sowohl die zeitliche Auflösung von Untersuchungsverfahren als auch die Zuordnung der einzelnen Prozesse zu einem Ort (Lohmann et al., 2004; Deppe et al., 2004a). Auf Aufgaben, die gestellt werden, folgt eine Aktivierung der primären reizverarbeitenden Zentren und über die commissuralen Fasern auch der Gegenseite (Karbe et al., 1998). Eine einfache Ort-Wirkung-Beziehung ist somit nicht gegeben. Im neurologischen Alltag begegnet man immer wieder Patienten, die nach linkshemisphärischen Läsionen aphasisch wurden, während man dies nicht so häufig bei Läsionen des rechtshemisphärischen Homologs beobachten kann.

### 3.2.1 Morphologische Asymmetrie

#### 3.2.1.1 Was bedeutet anatomisch asymmetrisch?

Die Feststellung morphologischer Asymmetrien bei einer Person erfolgt über den Vergleich bestimmter anatomischer Hemisphärenregionen miteinander. Man erhält auf diese Weise relative Maße der Größenverhältnisse zwischen den homologen Regionen. Die hierbei errechneten Unterschiede sind wiederum interindividuell in Bezug auf die betrachteten Areale zu sehen. Bei einer Person, bei der die Asymmetrie einer Hirnregion festgestellt wird, muss diese Asymmetrie nicht auch in anderen Hirnregionen auftreten. Auf diese Weise erhält man kein Maß für absolute Rechts- oder Linksasymmetrie (Toga et Thompson, 2003).

Die Unterschiede werden gut ersichtlich bei der volumetrischen Analyse von linkshirnigen Spracharealen, oder beispielsweise rechtshirnigen Arealen der visuellen Verarbeitung und ihren gegenseitigen, entsprechenden Arealen (Pujol et al., 2002; Murphy, 1985).

#### 3.2.1.2 Neuroanatomische Asymmetrie

Bei der Betrachtung der anatomischen Asymmetrien fällt auf, dass die perisylvischen Regionen wohl die größte Neigung zu Seitendifferenzen zeigen. Die „Sylvische Furche“ unterscheidet sich in ihrem Verlauf, sie verläuft rechts steiler mit deutlicherer Windung des posterioren Endes (Foundas et al., 1999; Steinmetz et al., 1991; Rubens et al., 1976). Der Sulcus centralis ist nach einer Studie von Davatzikos auf der rechten, nichtdominanten Hemisphäre tiefer als auf der Gegenseite (Davatzikos, 2002). Bei den meisten Rechtshändern ist das linke Planum temporale größer als das rechte (Geschwind, Levitzky, 1968; Habib et al., 1995), wobei der Grad der Asymmetrie von der Händigkeit abhängt. Bei Linkshändern war der Unterschied  $L > R$  höher als bei untersuchten Rechtshändern (Voraussetzung: links-lateralisierte Sprachverarbeitung)

(Moffat et al., 1998). Zum primären auditorischen Cortex gibt es sowohl Studien, die ein größeres Volumen der rechten Seite (Campain, Minkler, 1976) als auch andere Studien, die ein größeres Volumen des primären auditorischen Cortex der linken Seite postulieren (Penhune, 1996). Falzi hat in einer post-mortem Studie die Tiefe der Sulci in den Sprachregionen der beiden Hemispären gemessen und hierbei Differenzen feststellen können (Falzi, 1982). Zwar müssen unterschiedliche Sulcustiefen keine volumetrischen Unterschiede bedingen, doch wird durch sie die Größe der Oberfläche geändert, was wiederum auch quantitative Unterschiede im Anteil der grauen Substanz bedeutet. Es ist ebenfalls durch eine post-mortem Studie belegt, dass bei Kindern der linke occipitale und der rechte frontale Pol größer sind. War dies bei den untersuchten Individuen nicht der Fall, so korrelierte dies mit frühkindlichen Hirnschäden (Strauss, Fitz, 1980). Auch lateral frontale Unterschiede der beiden Hemisphären wurden beschrieben (Uylings et al., 1999).

Vieldiskutiert sind geschlechtsspezifische Unterschiede beim Menschen. Der Grad der Asymmetrie ist bei Männern in frontalen und temporalen Regionen signifikant stärker ausgeprägt als bei Frauen (Pujol et al., 2002) Interessant erscheint auch, dass diese anatomischen Unterschiede dem Menschen nicht allein zueigen sind, denn auch bei Gorillas, Bonobos und Schimpansen ließen sich Asymmetrien der „Brodmann Area 44“, also dem „Broca-Areal“ finden (Cantalupo, Hopkins, 2001).

Die anatomischen Asymmetrien stellen das Substrat einer unterschiedlichen Anzahl von Neuronen und unterschiedlicher Verzweigungs- respektive Verknüpfungsmuster in homologen Arealen des Gehirns dar (Amunts et al., 2004, 2003, 1999; Jacobs, 2001; Galaburda et al., 1986; Scheibel et al., 1985).

Doch sind neben den makro- und mikroskopischen Asymmetrien auch Differenzen der Konzentrationen aktiver biochemischer Stoffe, z. B. Neurotransmitter wie Dopamin, Noradrenalin, GABA und Acetylcholin, zu

---

finden (Falzi et al., 1982; Glick et al., 1982; Amaducci et al., 1981; Oke et al., 1978).

### 3.2.2 Funktionelle Asymmetrie

#### 3.2.2.1 Was bedeutet funktionell asymmetrisch?

Funktionelle Asymmetrie bedeutet hier die asymmetrische Verarbeitung von Reizen bzw. die Asymmetrie von kognitiven Funktionen. Wobei man an dieser Stelle schon auf das erste Definitionsproblem und auch das Hauptproblem bei der Untersuchung dieser Unterschiede stößt. Denn es gilt zu klären, was eine kognitive Funktion ist und aus welchen Unterprozessen sich diese zusammensetzt. Sind diese Unterprozesse gar auch kognitive Funktionen? Genau dieses Problem erschwert die Durchführung reliabler Studien und die Auswertung des gewonnenen Datenmaterials. Wie man an unterschiedlichen Arbeiten erkennen kann, muss man immer sehr genau die verwendeten Reize definieren. Außerdem ist die Verallgemeinerung der Ergebnisse auf die Gesamtheit des untersuchten Sinnes- und Verarbeitungssystems nicht ohne Weiteres gegeben.

Es zeigten sich in einer Arbeit von Kimura Dominanzen für das Hören von Wörtern in der linken und Dominanzen für das Hören von Melodien in der rechten Hemisphäre. Kimura konnte darüber hinaus zeigen, dass Gesichter beim visuellen System besser mit rechts, Worte besser links erkannt wurden (Kimura, 1973).

Inzwischen wurden Arbeiten zum Aufzeigen der seitendifferenten Prozessierung bei vielen unterschiedlichen kognitiven Vorgängen durchgeführt. Im primären auditorischen Cortex fand sich eine asymmetrische Aktivierung bei der Prozessierung einfacher Reize (Devlin et al., 2003), eine vorwiegend linksseitige Amygdala-Aktivierung bei emotionalen Prozessen (Baas, 2004), eine asymmetrisch rechtsseitig

praefrontale Aktivierung bei Aufmerksamkeit (Pardo et al, 1991) und eine asymmetrische Aktivierung bei Gedächtnisaufgaben (Lohring et al., 1993), im motorischen System (Haaland et al., 2004; Yahagi, 1999) als auch im somatosensorischen System (Soros, 1999). Diese funktionellen Studien zeigen auch, dass es bei der Aktivierung einer Hirnregion auf der einen Hemisphäre auch zur Aktivierung der Gegenseite kommt. Man befasst sich bei den funktionellen Asymmetrien also mit graduellen Unterschieden der Aktivierung zweier Hemisphären, wobei das Verhältnis des Aktivierungsgrades, auch bei gleicher Seitendominanz für eine Aufgabe, individuell unterschiedlich stark sein kann. Es gibt Verfahren, welche es ermöglichen den Grad der Lateralität mittels LI als Maß zu messen (s. 3.3).

### 3.2.3 Neuroanatomische und funktionelle Asymmetrien – ein Zusammenhang?

Betrachtet man die anatomischen und funktionellen Asymmetrien, so stellt man sich die Frage, welcher Zusammenhang wohl zwischen diesen bestehen mag. Es drängt sich die Annahme auf, dass sie eng miteinander verbunden sind und sie sich gegenseitig bedingen. Es gibt beispielsweise die Theorie, dass die schon beim fetalen Gehirn vorhandenen Asymmetrien des Planum temporale eine spätere Sprachlateralisierung bedingen (Wada et al., 1975). Eine direkte Korrelation zwischen anatomischen und funktionellen Asymmetrien stellte Foundas beim Vergleich dieser bei der pars triangularis der „Broca-Region“ und der Sprachlateralisation fest (Foundas et al., 1996). Einen Zusammenhang der Länge des occipital Lappens und der Sprachlateralisation wurde ebenso postuliert (Charles et al., 1994). Einen Zusammenhang der Asymmetrien bei der visuellen Wahrnehmung wurde an gesunden Probanden nachgewiesen (Toosy et al., 2001). Bei der Erforschung der Frage, welchen Effekt die anatomischen Asymmetrien auf die Funktion

haben, also, ob die erhöhte volumetrische Größe eines Areals auch gleichzeitig eine erhöhte Funktionalität dieses Areals bedeutet, stellte sich bei Messungen des Temporallappens heraus, dass ein Mehr an weißer Substanz auch gleichzeitig die Lernfähigkeit dessen erhöht (Golestani et al., 2002).

Letztendlich kann man zum jetzigen Zeitpunkt lediglich feststellen, dass es sehr wahrscheinlich einen Zusammenhang gibt. Die Bedeutung der Asymmetrien und das Ausmaß derselben sind jedoch noch nicht ausreichend geklärt.

### **3.3 Methodische Grundlagen**

#### 3.3.1 Transkranielle Dopplersonographie

In der inzwischen dritten Dekade ihrer Anwendung (Aaslid et al., 1982) stellt die Dopplersonographie eine elegante, da nicht invasive und beliebig zu wiederholende, Technik zur Darstellung des Blutflusses der intrakraniellen Gefäße dar. Eine Technik, die gefahrlos auch bei Gesunden eingesetzt werden kann (Bang et al., 1981).

Das Verfahren bietet eine hohe zeitliche Auflösung der Ableitung von Veränderungen des cerebralen Blutflusses mit einer hohen Sensitivität. Über die bildgebende Anwendung hinaus sind zahlreiche neue Anwendungsgebiete in die klinische Routine eingegangen (Ringelstein, 1989; Ries, Gaas, 1996; Caplan et al., 1990; Norris, 1990; De Witt, Wechsler, 1988; Eden, 1984).

Da dieses Verfahren die Möglichkeit zur nichtinvasiven Ableitung funktioneller Blutflusskurven bietet, wurden Untersuchungsverfahren entwickelt, welche eben auf diese funktionellen Aspekte der Hirndurchblutung abzielen und so auch neuropsychologische Untersuchungen ermöglichen (Deppe et al., 2000; Cupini et al., 1996; Knecht et al., 1998, 1997a, 1996; Droste et al., 1996, 1989; Rihs et al.,



---

1995; Hartje et al., 1994; Harders et al., 1993; Kelley et al., 1993, 1992; Markus, Boland, 1992; Njemanze et al., 1992).

#### 3.3.1.1 Physikalisches Prinzip der Dopplersonographie

Mit Hilfe des von Christian Doppler 1842 theoretisch erarbeiteten und von Christoph Buys-Ballot 1845 bestätigten „Doppler-Effektes“ lässt sich die Geschwindigkeit von sich bewegenden Objekten messen, da die Wellenlänge von ausgesendeten Wellen abhängig von der Bewegungsrichtung und Geschwindigkeit der reflektierenden Oberfläche, moduliert wird. Dieses Prinzip findet eine breite Anwendung, z. B. im Zuge des Dopplerradar in der Meteorologie, bei der Entfernungsmessung von Gestirnen in der Astronomie oder Dopplersonographie in der Medizin, um nur einige Beispiele zu nennen.

Bei der Dopplersonographie werden die von einem Ultraschallgerät ausgesandten Schallwellen mit einer zur Sendefrequenz, zur Blutflussgeschwindigkeit und zum Kosinus des Winkels zwischen Schallstrahl und Blutfluss proportionalen Frequenzverschiebung reflektiert. Aus dieser Verschiebung kann die Blutflussgeschwindigkeit errechnet werden. Zwischen dem cerebralen Blutflussvolumen und den dopplersonographisch gemessenen Blutflussgeschwindigkeiten in den Hirnbasisarterien besteht eine enge Korrelation, schließlich werden die Schallwellen bei der Messung von den sich im Blutstrom bewegenden korpuskulären Bestandteilen des Blutes reflektiert (Clark et al., 1996; Larsen et al., 1994; Newell et al., 1994; Dahl et al., 1992a, 1992b; Lindegaard et al., 1987). Ausnahmen der engen Korrelation sind z. B. durch Gefäßspasmen oder einen kritisch erhöhten Hirndruck bedingt (Ungersbock et al., 1995; Hasagewa et al., 1991; Klingelhofer et al., 1991).

### 3.3.2 Transkranielle Magnetstimulation

Die Transkranielle Magnetstimulation bietet im klinischen Einsatz die Möglichkeit kortikale Neurone in ihrer Aktivität zu beeinflussen. Mit ihr steht ein Verfahren zur Reizung von Kortexarealen zur Verfügung, welches im Vergleich zur transkutanen elektrischen Stimulation weniger schmerzhaft ist. Seit ca. 15 Jahren ist sie im regulären Gebrauch und ist, aufgrund ihrer im Folgenden beschriebenen Eigenschaften, besonders hilfreich bei der Messung der Leitgeschwindigkeit des Tractus corticospinalis. Sie dient insbesondere der Diagnostik der Multiplen Sklerose und bei der Erkennung von Myelopathien.

#### 3.3.2.1 Physikalische Prinzipien der TMS

Bei der TMS wird der Cortex lokal durch ein von außen angelegtes magnetisches Feld mit sehr hoher Stärke, aber sehr kurzer Dauer, stimuliert. Das hierbei genutzte physikalische Prinzip ist die Induktion, welche 1831 erstmals von Michael Faraday beschrieben wurde. Durch den schnellen Aufbau eines magnetischen Feldes direkt außerhalb des Schädels werden im Kortex elektrische Felder erzeugt. Die magnetischen Felder entstehen um eine Stimulatorspule, welche von hohen Spannungen durchflossen, kurzzeitig (etwa 1 ms), je nach Spulenart, Felder mit Flussdichten bis zu 2 Tesla aufbauen kann. Die Flussrichtung des induzierten Stromflusses, welche bis zu mehreren tausend Ampere betragen kann, hängt wesentlich von der Spulenform und der Pulsconfiguration ab.

Dieser Stromfluss im kortikalen Gewebe, welcher durch das Magnetfeld ausgelöst wird, verläuft entgegengesetzt der Flussrichtung in der Spule. Ist der induzierte Stromfluss überschwellig, so werden die Neuronen des entsprechenden Gebietes depolarisiert. Der Effekt und die entsprechende Stimulationsschwelle - letztere wird in dem prozentualen Output des verwendeten Stimulationsgerätes angegeben - lassen sich beispielsweise

durch eine überschwellige Stimulation über dem motorischen Handareal und gleichzeitiger Ableitung einer Elektromyographie, beispielsweise des Musculus adductor digiti minimi, beobachten.

Bei den Reizspulen unterscheidet man zwischen der runden, nichtfokalen Reizspule und der achtförmigen, fokalen Reizspule. Bei der achtförmigen Spule ist das entstehende Magnetfeld an der Stelle, wo sich die beiden ringförmigen Spulenelemente tangieren, am stärksten, wodurch diese Form besonders geeignet ist, einen Lokus und nicht ein großes Areal zu stimulieren (Ueno et al., 1988). Der Stromfluss innerhalb der beiden Kreise der Achterspule verläuft in entgegengesetzten Richtungen. Abhängig vom verwendeten Stimulationsgerät und der Spule wird ein mono- oder biphasischer Puls erzeugt. Bei dem monophasischen Puls läuft der erzeugte Stromfluss innerhalb der erregten Nerven in eine Richtung, während er bei der biphasischen Stimulation erst in die eine und danach in die entgegengesetzte Richtung fließt.

Wie bereits erwähnt, wird nur der Bereich des Cortex per Induktion erregt, wo der Magnetfeld-Aufbau und Abfall so stark ist, dass ein cortikaler Stromfluss erzeugt wird, der überschwellig ist. Das Magnetfeld, welches sich um die Stimulationsspulen aufbaut, ist in seiner Stärke abhängig vom Abstand zur Spule. Die Form letzterer spielt wie oben beschrieben ebenfalls eine große Rolle, da die räumliche Feldstärkenverteilung wesentlich von ihr beeinflusst wird. Eine kleine Spule kann ein starkes Magnetfeld erzeugen, jedoch ist der Abfall des Feldes aufgrund physikalischer Gegebenheiten, auf die hier nicht weiter eingegangen wird, mit steigender Distanz zur Spule stärker als bei größeren Spulen. Aus diesen Tatsachen folgt, dass der Auswahl der entsprechenden Stimulationsspule, der Spulenpositionierung (sowohl auf den genauen Ort als auch die Ausrichtung der Spule) über dem Cortex und der Auswahl des Stimulators, der die Spule ansteuert, eine wichtige Rolle bei der Zielsetzung einer Stimulation spielen, da von diesen

Parametern die Eindringtiefe des Feldes als auch die induzierte Flussrichtung des entstehenden Stromes abhängen.

Der Vorteil der TMS gegenüber der direkten Applikation einer Spannung an der Kalotte ist, dass der Strom, welcher das Zielgebiet erreichen soll, nicht erst die teilweise sehr hohen und besonders variablen Widerstände der Kalotte überwinden muss. Bei der transkutanen elektrischen Stimulation benötigt man aus diesem Grund einen starken Stimulus, welcher somit auch schmerzhafter wird. Dadurch, dass das bei der TMS entstehende magnetische Feld sehr begrenzt ist, kann der Stimulus sehr ortsspezifisch appliziert werden. Bei der transkutanen kortikalen Stimulation muss hingegen immer eine Anode und eine Kathode angelegt werden müssen, diese müssen um bestimmte Hirnregionen zu erreichen häufig in Abständen voneinander platziert werden, welche wiederum bedingen, dass auch Nachbargebiete des Zielgebietes von dem Strom durchflossen werden (Rothwell 1991).

### **3.4 Sprache und Modulation durch TMS**

Auf der Basis der Vorstellung mittels TMS induzierter Ströme in den Ablauf kognitiver Verarbeitung eingreifen zu können, sind bisher vielschichtige Untersuchungen im Bereich der Sprache unternommen worden.

Es wurden in Bezug auf Sprache Effekte beobachtet, welche von störenden bis hin zu fördernden reichen. Es kann von einem lokalen Effekt, aber auch von einem generalisierten Effekt der TMS ausgegangen werden. Dieser ist abhängig von den Stimulationsparametern, welche Ort, Frequenz, Intensität, Dauer, den zeitlichen Abstand zu der zu modifizierenden Aufgabe und interindividuelle Unterschiede, wie etwa die motorische Schwelle (s. Kapitel 4.2.3), umfassen. Die bisherigen Ergebnisse erscheinen zum Teil widersprüchlich, was nicht zuletzt an dem sehr unterschiedlichen Ablauf und Aufbau der Studien liegt.

Es sind Studien unter der Fragestellung durchgeführt worden, ob Magnetpulsstimulation mit Einzelpuls-TMS oder rTMS die Geschwindigkeit von Sprachverarbeitung beeinflussen kann. So konnte man zeigen, dass sich die Latenz bei Bildbenennungsaufgaben ohne Beeinflussung der Fehlerquote nach Stimulation des Wernicke-Areals verkürzt, nicht aber nach Stimulation des homologen Areals, der nicht-sprachdominanten Hemisphäre. Ebenso blieb die Stimulation der motorischen Areale ohne Effekt auf die Bildbenennungslatenz (Motthagay et al., 1999; Töpfer et al., 1998). Eine Störung bis hin zum „speech arrest“ wurde sowohl bei Stimulation über frontalen linkshemisphärischen Arealen, als auch bei der Stimulation temporalen Areale beobachtet (Stewart et al., 2001; Grafman et al., 1999; Flitman et al., 1998; Grafman et al., 1994; Jennum et al., 1994; Pascual Leone et al., 1991). Dieser Effekt ist in Bezug auf die „dominante Hemisphäre“ des Patienten nicht sehr sensitiv (Michelucci et al., 1994) und daher keine Alternative zu den bestehenden Methoden der Lateralitätsbestimmung (Epstein et al., 2000), zumal mit der fTCD eine echte Alternative zum „Wada-Test“ besteht (Deppe et al., 2004b; Knecht et al., 1998a, 1998b). Die Möglichkeit, die sich durch TMS bietet, ist, die fokale Exzitabilität herabzusetzen, so also virtuelle Läsionen zu erzeugen und anschließend geeignete Untersuchungen durchzuführen, welche die Funktion dieses Areals bei kognitiven Prozessen untersuchen.

Die Dauer des durch TMS hervorgerufenen Effektes hängt ebenfalls von der verwendeten Stimulationsart ab: So wurde für langsame rTMS ( $\leq 1$  Hz) ein länger anhaltender Effekt als für schnelle rTMS ( $> 1$  Hz) beobachtet (Knecht et al., 2002; Berardelli et al., 1998; Pascual-Leone et al., 1998; Chen et al., 1997). Eine Studie, welche den Glucosemetabolismus nach Applikation von 5 Hz rTMS untersuchte, fand einen erhöhten Glucoseumsatz bis zu 10 Minuten nach der Stimulation (Siebner et al., 2001, 2000). Sparing et al. legen als Ergebnis einer Studie und in Zusammenhang mit vorangegangenen Studien nahe, dass bei schneller rTMS der Stimulatoroutput die motorische Schwelle

überschreiten muss, um einen fazilitierenden Effekt, der ca. 30 s besteht, zu erreichen; während bei der rTMS mit 1 Hz ein fazilitierender Effekt, dessen Dauer  $< 1$  s betrug, nur bei unterschwelliger Stimulation aufgetreten ist (Sparing et al., 2001). Die Anwendung von langsamer rTMS führt zu anhaltenden Verhaltensänderungen über wenige Minuten (Hilgetag et al., 2001; Kosslyn et al., 1999).

Durch Experimente, das motorische und das visuelle System betreffend, wurde gezeigt, dass langsame rTMS (1 Hz) eine inhibierende Wirkung auf die Erregbarkeit des Gehirns hat (Boroojerdi et al., 2000; Maeda et al., 2000; Chen et al., 1997). Durch Inhibition des Wernicke-Homologs auf der nicht-sprachdominanten Hemisphäre mittels 1 Hz rTMS wurde ein fazilitierender Effekt auf eine Bild-Wort-Verifikationsaufgabe beschrieben, während die Stimulation der Wernicke-Region einen inhibitorischen Effekt hatte. Dies wurde für Probanden rechts-, sowie linksseitiger Sprachlateralität nachgewiesen (Knecht et al., 2002) (vgl. 6.2.1). Bei weiteren Untersuchungen zeigte sich dieses Ergebnis: Während ein fazilitierender Effekt auch bei Stimulation der Broca-Region und des homologen Areals der Gegenseite sowie Stimulation unter Sham-Parametern, also einer „Scheinstimulation“, nachzuweisen war, legt dieses Experiment einen generalisierten Arousal Effekt durch rTMS mit 1HZ nahe (Dräger et al. 2004).

### **3.5 Das 10/20 System**

Das internationale 10/20 System (Jasper, 1958) dient der reliablen Elektodenplatzierung zur EEG Aufzeichnung. Es ermöglicht eine dem Individuum angepasste, aber vergleichbare Elektrodenpositionierung durch deren Bestimmung über prozentuale Abstandsbestimmung der Ableitpunkte. Grundlage der Vermessung sind vier Ausgangspunkte: 1. das Nasion, welches die Vertiefung zwischen Nase und Stirn auf der Mittellinie darstellt; 2. das Inion, welche einen knöchernen Vorsprung am Hinterkopf, die protuberantia occipitalis externa darstellt; 3. und 4. die

präaurikulären Punkte, welche an der Vertiefung vor dem äußeren Gehörgang liegen.

Die sich nach den Regeln ergebenden Messpunkte oder auch Elektrodenbezeichnungen heißen wie folgt:

- FP = frontopolar
- F = frontal
- C = central
- O = occipital
- T = temporal
- A = aurikulär
- Z = zero (Mittellinie)

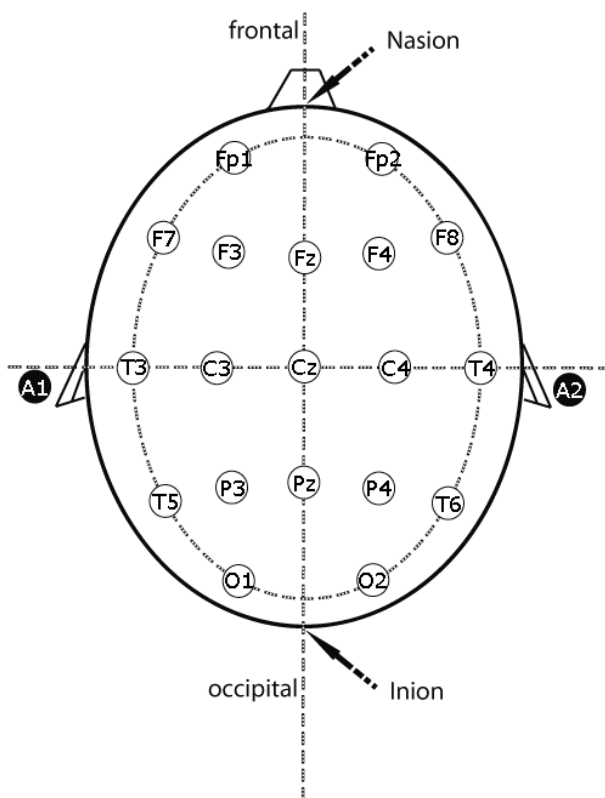


Abb. 1: Das Standard 10-20 System zur Elektrodenplatzierung

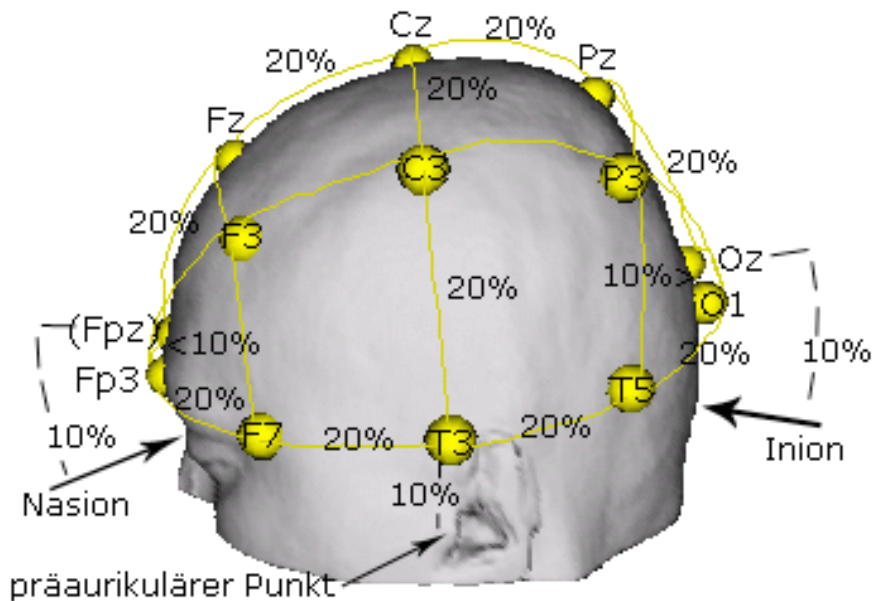


Abb. 2: Das 10-20 Elektrodensystem in Seitenansicht von links, auf die Kopfoberfläche projiziert. In der Abbildung sind außerdem die Punkte für das Anlegen des 10-20 Systems angegeben (Nasion, Inion und präaurikuläre Punkte), sowie die Abstände, in %, der einzelnen Punkte. (Quelle: <http://wwwneuro03.uni-muenster.de/ger/t2tconv/index.html>, Stand: 07.04.2006, 0:53 Uhr)

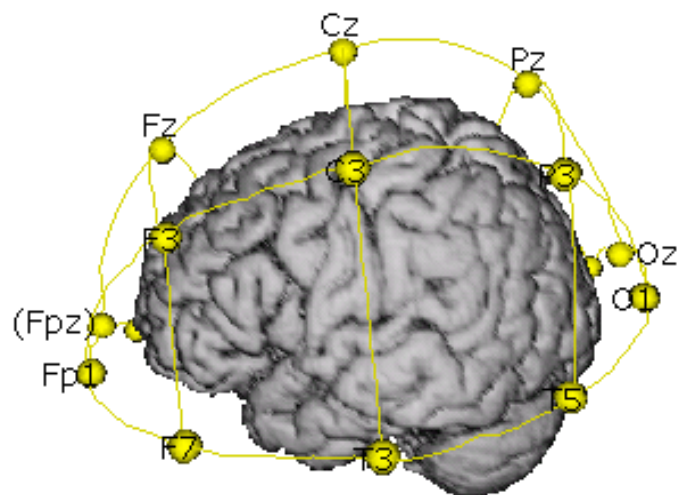


Abb. 3: Darstellung des Gehirns in Relation zum 10-20 Elektrodensystem. (Quelle: <http://wwwneuro03.uni-muenster.de/ger/t2tconv/index.html>, Stand: 07.04.2006, 0:53 Uhr)



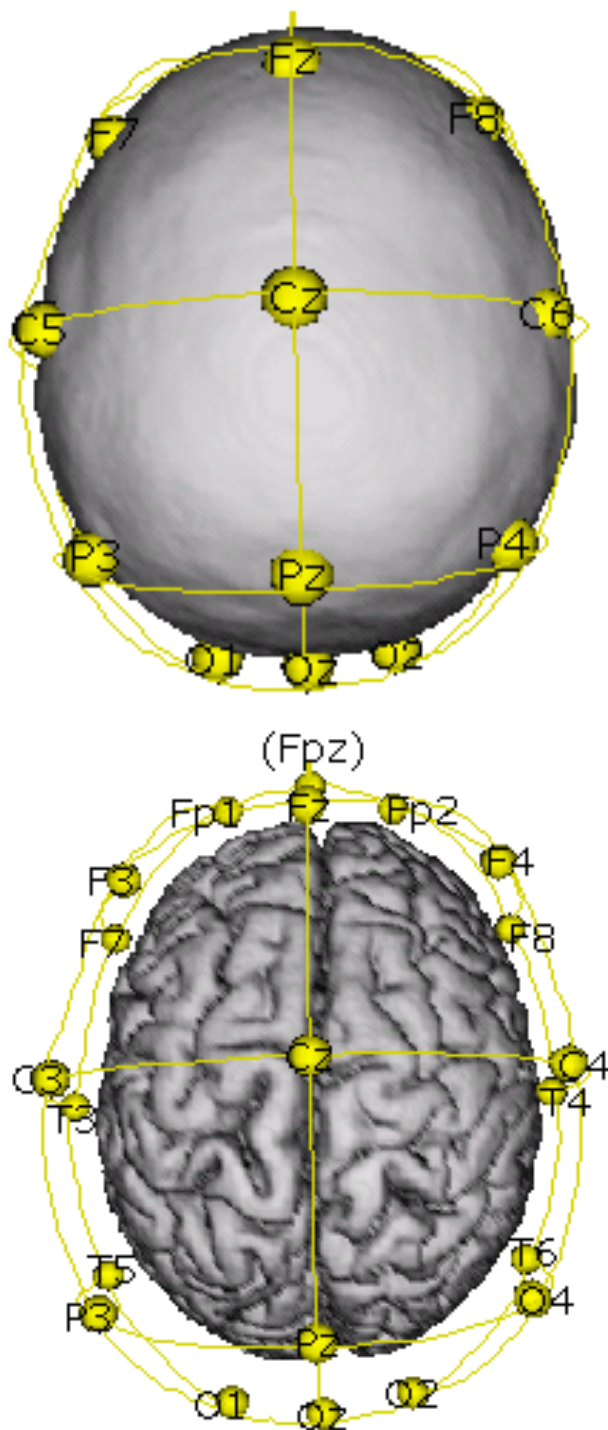


Abb. 4: Darstellung des 10-20 Elektrodensystems beim Blick von oben in Bezug auf die Kopfoberfläche und die Hirnrindenregionen. (Quelle: <http://wwwneuro03.uni-muenster.de/ger/t2tconv/index.html>, Stand: 07.04.2006, 0:53 Uhr)

---

Diese Abkürzungen werden zur genaueren Spezifikation der Elektrodenpunkte in Verbindung mit Ziffern angegeben, wobei ungerade Zahlen für die linke und gerade für die rechte Hemisphäre verwendet werden. In den einzelnen Regionen liegen also folgende Punkte:

frontal: Fz, F3, F4, F7, F8, FP1, FP2

zentral: Cz, C3, C4

parietal: Pz, P3, P4

okzipital: O1, O2

temporal: T3, T4, T5, T6

Verringert man die prozentualen Messabstände zwischen den Orten um die Hälfte, so erhält man wiederum neue Punkte, deren Namen sich aus entsprechend erweiterten Schemata entnehmen lassen, so etwa dem 10-10 System zur Elektrodenplatzierung.

## **4. Methodik**

### **4.1 Probanden**

Mittels mündlicher Ansprache und Inseraten wurden von Februar 2001 bis November 2002 freiwillige, gesunde, Probanden rekrutiert.

Nur gesunde Probanden im Alter von 18 - 50 Jahren, mit einem hohen Grad linksseitiger Sprachlateralität und einem abgeschlossenen Realschulabschluss oder Abitur wurden in das Untersuchungskollektiv (N = 20) eingeschlossen. Ausschlusskriterien, die anhand eines standardisierten Fragebogens (siehe Anhang) über die Probanden erhoben wurden, waren Sprachentwicklungsstörungen oder Angaben über bestehende oder frühere neurologische Störungen, besonders perinatale Asphyxie oder Kernikterus, Schädel-Hirn-Traumen, Meningitis, Enzephalitis, epileptische und psychiatrische Erkrankungen sowie metallische Implantate oder Ähnliches (z. B. Metallsplitter in den Augen von Metallarbeitern) im Bereich des Kopfes.

Die Probanden wurden über den Ablauf der Studie informiert. Entsprechend der Deklaration von Helsinki gaben die Probanden eine Einverständniserklärung ab. Die Studie wurde vom Ethik-Ausschuss der Medizinischen Fakultät Münster genehmigt.

### **4.2 Charakterisierung der Probanden**

Im Beisein des Versuchsleiters füllten die Probanden standardisierte Fragebögen, in denen Angaben über den Namen, Geburtsdatum, Geschlecht, und Adresse anzugeben waren, aus. Es wurde des Weiteren nach Alkohol-, Medikamenten-, Drogen-, Koffein- und Nikotinkonsum, Befindlichkeit, Anamnese und Krankengeschichte, Fußgrößendifferenz, Händigkeit nach eigener Einschätzung und Händigkeiten in der Familie, Fremdsprachen und Beruf/Studium gefragt.

Mit Hilfe des Fragebogens zur Handpräferenz nach Edingburgh (Oldfield 1971) (siehe Anhang) wurde der Lateralitätsquotient mittels der Bevorzugung einer Hand bei 10 unterschiedlichen Aktivitäten (1. Schreiben; 2. Zeichnen; 3. Werfen; 4. Schneiden; 5. Zähneputzen; 6. Halten eines Messers [ohne Gabel]; 7. Halten eines Löffels; 8. Benutzen eines Besens [obere Hand]; 9. Anzünden eines Streichholzes; 10. Öffnen einer Schachtel) festgelegt.

Die Formel zur Berechnung lautet:

$$H = 100 \frac{\sum_{i=1}^{10} X(i,R) - \sum_{i=1}^{10} X(i,L)}{\sum_{i=1}^{10} X(i,R) + \sum_{i=1}^{10} X(i,L)}$$

$X(i,R)$  Präferenz für die rechte Hand

$X(i,L)$  Präferenz für die linke Hand

Die ermittelten Werte können -100 (für extreme Linkshändigkeit) bis 100 (für extreme Rechtshändigkeit) betragen.

#### 4.2.1 Feststellung des Grades der Sprachlateralität

Die Feststellung des Lateralitätsindex (LI) und damit dem Grad der Sprachlateralität erfolgte mittels kontinuierlicher bilateraler Aufzeichnung des Blutflusses in den Arteriae cerebri mediae mittels transkranieller Dopplersonographie während einer standardisierten Wortgenerierungsaufgabe (Knecht et al., 1998a+b; Dräger et al., 2001). Die Arteriae cerebri mediae versorgen die potentiellen Sprachzentren (van der Zwan et al., 1993) und wurden im Rahmen der vorliegenden Untersuchung bei den jeweiligen Probanden über die topologischen Parameter der Untersuchungstiefe, Ausrichtung der Sondenachse im Raum, Strömungsrichtung und Strömungsgeschwindigkeit (unsicheres

Kriterium) identifiziert. Daraufhin wurde das für den einzelnen Probanden optimale Echo bei einer Beschallungstiefe zwischen 46 und 56 mm eingestellt.

Die Untersuchung beruht auf dem Mechanismus des bei Aktivität lokal ansteigenden Metabolismus mit daraus folgender lokalen Blutflusssteigerung. Der Blutfluss wird über die einzelnen Phasen der Wortgenerierungsaufgabe seitengetrent kontinuierlich aufgezeichnet, auf einer Festplatte gespeichert, graphisch über einen Monitor dargestellt und anschließend mittels des Programms „Average“ (Deppe et al., 1997) ausgewertet.

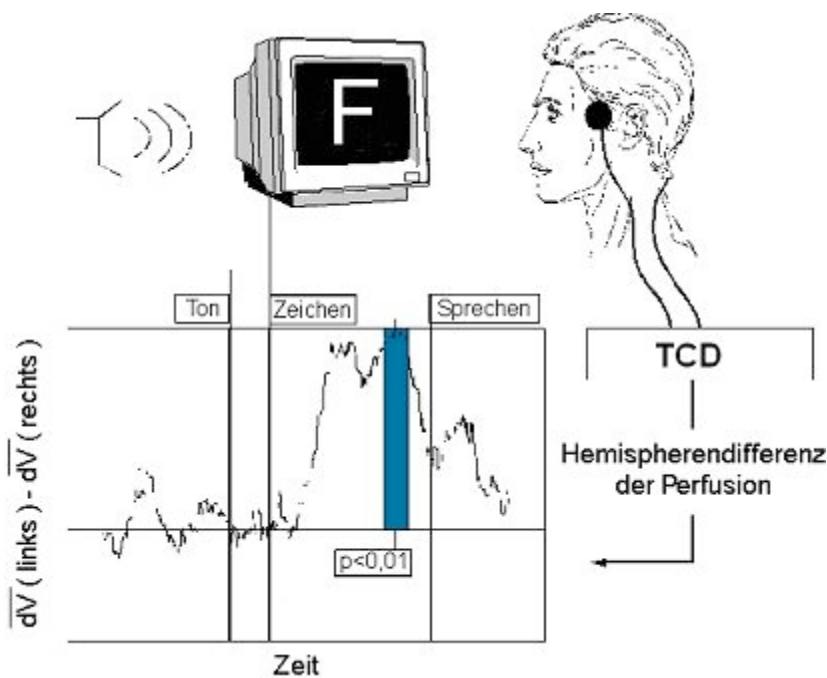


Abb. 5: Versuchsanordnung zur Untersuchung auf Sprachdominanz der Hemisphären.  $dV$  gibt die relativen Veränderungen der Blutflussgeschwindigkeit an. Die Kurve ist in Bezug zum Versuchsablauf gezeichnet und gibt den gemittelten Wert für 20 Messungen an.

#### 4.2.2 Bestimmung der Stimulationsorte

Die nach dem internationalen 10-20-System zur Elektrodenplatzierung bei EEG- Ableitungen benannten Positionen der Stimulationsorte wurden,

nachdem sich die Probanden eine weiße Haube über die Haare gezogen hatten, per Hand nach den zur EEG-Elektrodenpositionierung festgelegten Regeln auf der Haube und der Haut der Probanden markiert (Jasper, 1958).

#### 4.2.3 Bestimmung der motorischen Schwelle

Die TMS zur Erhebung der motorischen Schwelle wurde durch einen biphasischen Magstim Rapid Stimulator 200 (Magstim, Whitland, UK) und zwei Boostern (Booster Module Plus, Magstim, Whitland, UK) mittels einer 70mm „figure-of-eight coil“ (Magstim, Whitland, UK) appliziert. Letztere wurde über dem optimalen Punkt positioniert, um Reaktionen am kontralateralen Musculus abductor pollicis brevis zu erreichen. Die motorische Schwelle wurde definiert als der minimale Stimulatoroutput in Prozent, der es vermag, in diesem Muskel Potentiale mit einer Spannung  $> 50 \mu\text{V}$  in mindestens 5 von 10 Fällen auszulösen. Die Muskelpotentiale wurden mittels Oberflächen-EMG dem Musculus abductor pollicis brevis registriert. Zu Messung und Aufzeichnung der Potentiale wurde ein Dantec Keypoint Portable EMG-Gerät mit angeschlossenem Laptop und Windows Betriebssystem benutzt.

Die Probanden wurden vor der Messung instruiert, sich auf dem bequemen, verstellbaren Stuhl so gut wie möglich zu entspannen. Die Stimulation wurde erst nach sichtlicher Entspannung (Kontrolle über die EMG-Ableitung) des abzuleitenden Muskels durchgeführt.

### 4.3 Auswahl der Stimulationsorte

Als Orte für die Anwendung der TMS dienten die Punkte F7, F8, CP5, CP6, Cz und Oz, definiert durch das 10-20 System. Diese Punkte umfassen die mit dem „Broca-Areal“ korrespondierenden Koordinaten (F7) der Kopfoberfläche und die mit dem „Wernicke-Areal“ korrespondierenden Koordinaten (CP5), sowie deren kontralaterale Homologe (vgl. Abb.6) (Jennum et al., 1994) (<http://neurologie.uni->

muenster.de/ger/dienstleistungen/index.html).

Die Punkte Cz und Oz wurden als Kontrollpunkte mit in den Versuchsaufbau übernommen.

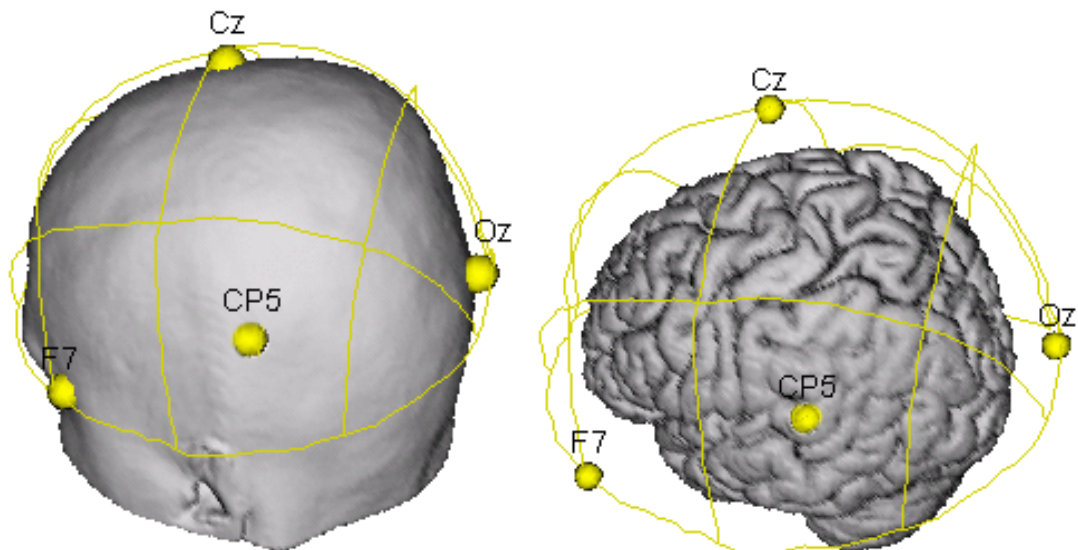


Abb. 6: Darstellung der von der linken Seite aus sichtbaren Stimulationsorte. (Quelle: <http://wwwneuro03.uni-muenster.de/ger/t2tconv/index.html>, Stand: 07.04.2006, 0:53 Uhr)

#### 4.4 Auswahl der Stimulationsfrequenzen

Aufgrund der unterschiedlichen zuvor beschriebenen Wirkungen von langsamer und schneller rTMS, sowie von Einzelpuls-TMS, wurden zwei Versuchsreihen, eine mit Einzelpuls-TMS und eine andere mit rTMS mit den Frequenzen 10, 20 und 25 Hz, durchgeführt. Diese Frequenzen wurden gewählt aufgrund der vorbeschriebenen, fazitätierenden Eigenschaften dieser Parameter (vgl. Kapitel 3.5) (Dräger et al., 2004; Knecht et al., 2003; Sparing et al., 2001; Maeda et al., 2000, Motthagy et al., 1999; Töpper et al., 1998; Pascual-Leone et al. 1994).

## **4.5 Transkranielle Magnetstimulation**

### 4.5.1 Versuchsdesign

Als Messaufgabe wurde ein Bild-Wort-Verifikationsparadigma eingesetzt. Die Probanden saßen hierzu in einem ruhigen, abgedunkelten Raum, auf einem bequemen Stuhl vor einem Computermonitor (21"). Sie wurden instruiert, so schnell wie möglich, durch Drücken einer Taste zu entscheiden, ob ein auf dem Bildschirm präsentiertes Objekt durch ein 200 ms später auditorisch dargebotenes Wort korrekt benannt wird oder nicht. Sowohl die benutzte Hand als auch der benutzte Finger (Zeigefinger oder Mittelfinger), mit denen die Eingaben gemacht wurden, sind pseudorandomisiert worden.

Das Bild wurde für 1 s präsentiert und mit einer Verzögerung von 1 s wurde das nächste Bild präsentiert; dabei wurde jedes Bild zweimal dargeboten - einmal mit dem korrekten und einmal mit einem inkorrekten Wort gepaart. Die Wörter wurden nach Silbenlänge parallelisiert und nach dem Mittelwert der Sprechdauer der Worte in die Blöcke 1 (für kurze Wörter), 2 (für mittellange Wörter) und 3 (für lange Wörter) unterteilt. Die Abfolge „korrekt/inkorrekt“ erfolgte randomisiert. Als Objekte wurden schwarz-weiß Bilder, welche alltäglich Objekte, wie Tiere oder Werkzeuge zeigen, aus einem standardisierten Bilderset nach Snodgrass und Vanderwart verwandt (Snodgrass, Vanderwart, 1980). Die Übereinstimmung der eindeutigen Bildbenennung lag bei 100%. Jedes Set enthielt 10 korrekte und 10 inkorrekte Koppelungen. Die Sets bestanden aus mehreren in Bezug auf die Bildfolge randomisierten Versionen.



Block 1		Block 2		Block 3	
Bild	gespr. Wortlänge	Bild	gespr. Wortlänge	Bild	gespr. Wortlänge
Auge	571 ms	Katze	657 ms	Nase	675 ms
Besen	602 ms	Kerze	668 ms	Pfeife	748 ms
Birne	582 ms	Kette	517 ms	Schere	740 ms
Blume	585 ms	Kirche	607 ms	Schlange	636 ms
Brille	505 ms	Koffer	530 ms	Schnecke	831 ms
Esel	533 ms	Krone	614 ms	Schneemann	796 ms
Flasche	630 ms	Leiter	666 ms	Sonne	543 ms
mean = 588 ms +/- 55		mean = 611 ms +/- 55		mean = 659 ms +/- 121	

Tabelle 1: Zusammensetzung der Wortblöcke in den Versuchsreihen, mit Angabe der Zeit der gesprochenen Wortlänge in ms und Mittelwert für die 3 einzelnen Wortblöcke.

Vor der TMS Applikation wurde bei jedem Probanden ein Training der Bild-Wort-Verifikationsaufgabe durchgeführt, welches zu einer stabilen Baseline der Reaktionszeit führte.



Abb. 7: Es ist die Sitzposition des Probanden vor dem 21" Monitor zu sehen. Die rechte Hand des Probanden bedient eine Response-Box, auf dem Monitor ist eine der Zeichnungen aus dem Snodgrass-Sortiment zu sehen und die Lautsprecher, aus denen das gesprochene Wort ertönt, stehen direkt neben dem Monitor.

Die Stimulation wurde an den festgelegten Orten mit festgelegter Spulenposition in randomisierter Reihenfolge durchgeführt. Dies geschah bei einem Stimulatoroutput des TMS-Gerätes von 50%, welcher ca. einer lokal erzeugten Feldstärke der Spule von einem Tesla entspricht. Da das Entladungsgeräusch der Spule sehr laut ist und auch Areale in Ohrnähe stimuliert wurden, trugen die Probanden während der Versuche einen Gehörschutz (Ohropax), um einen Gehörschaden zu vermeiden.

#### 4.5.2 Die Apparaturen

Zur automatisierten Bild-Wort-Darstellung, Ansteuerung des Stimulators und Aufzeichnung der Reaktionszeiten wurde das Programm Super Lab Pro (Cedrus, Super Lab Pro, Release 2.0.4), welches auf einem PC mit dem Betriebssystem Windows 98 installiert wurde, genutzt. Die Reaktionszeiten wurden mit Hilfe einer an diesen PC angeschlossenen

Response Box (Cedrus Response Box, Modell RB410/RB610) registriert. Für die TMS Applikation wurde ein Magstim Super Rapid Stimulator (Magstim, Whitland, UK), mit zwei Booster Modulen (Booster Module Plus, Magstim, Whitland, UK) und eine 70mm „Figure-of-eight-coil“ (Magstim, Whitland, UK) verwendet. Bei dem Stimulator handelt es sich um ein Modell, welches einen biphasischen Impuls erzeugt. Ein Stimulatoroutput von 100% entspricht hierbei nach Herstellerangabe einem Magnetfeld von einer Stärke bis zu 2 Tesla.



Abb. 8: Es ist ein TMS-Gerät mitsamt angeschlossener „figure-of-eight-coil“ und Boostermodulen zu erkennen.

#### 4.5.3 Versuchsabläufe der TMS

Wie bereits erwähnt, erfolgten zwei verschiedenen TMS-Abläufe. Zum einen mit rTMS und zum anderen mit Einzelpuls-TMS. Im Folgenden wird der Ablauf beschrieben.

#### 4.5.3.1 Versuchsablauf der rTMS

Der Proband zog sich eine weiße Nylon Badekappe über, auf der nach individueller Vermessung des Kopfes die Koordinaten für die Stimulation markiert wurden.



Abb. 9: Es ist die Haube zu erkennen, auf welcher die Markierungen vorgenommen wurden. Unterschiedliche Größen für Verschiedene Kopfgrößen (S-L) lagen vor. Auf dem Bild ist das Schema der Markierung zu erkennen, wenngleich diese am Probanden nach individuellem Vermessen und anlegen eines 10/ Systems vorgenommen wurden.

Es wurde die motorische Schwelle nach den oben genannten Kriterien bestimmt. Anschließend übten die Probanden die Bild-Wort-Verifikationsaufgabe in neun Trains mit je drei randomisierten Blöcken

(Wortgruppen nach Silbenlänge gematched), zwischen den Trains drei und vier, sowie sechs und sieben war jeweils eine Pause, welche erst nach Tastendruck abgebrochen wurde, um eine Ermüdung der Probanden zu verhindern. Nach fünf Minuten Pause wurde eine prae rTMS Baseline der RT der Bild-Wort-Verifikationsaufgabe der drei Wortblöcke erhoben. Hiernach folgte die Positionierung der TMS Spule mittels eines Statives über dem ersten Stimulationsort und anschließend die erste Applikation der rTMS mit der ersten Frequenz. Daraufhin führte der Proband die Bild-Wort-Verifikationsaufgabe mit dem ersten Wortblock aus. Es folgte die erneute Stimulation mit Frequenz eins über Position eins und im Anschluss die Erhebung der RT bei der Bild-Wort-Verifikationsaufgabe für Wortblock zwei. Analog wurde der Ablauf für für den Wortblock drei wiederholt. Nach einer weiteren fünfminütigen Pause erfolgte dann die Erhebung der zweiten Baseline mit allen drei Wortblöcken vor der Stimulation und folgender Reaktionszeitmessung mit der zweiten Frequenz an Position 1. Der Ablauf ist idem dem bei der ersten Frequenz. Wieder nach 5 Minuten Pause folgte der Ablauf mit Frequenz 3 über Position 1. Der Ablauf folgte im Weiteren diesem Schema (zur Veranschaulichung siehe Abb.10).

Nach Abschluss der Stimulation über dem dritten Ort mit der dritten Frequenz und Erhebung der zugehörigen Reaktionszeiten, erfolgte nach einer weiteren Fünf-Minuten-Pause die Erhebung eine Post-Baseline mit den Wortblöcken 1, 2 und 3. Als Stimulationsorte wählten wir die Punkte CP5 unter dem das „Wernicke Areal“ liegt (siehe oben), das kontralaterale Homolog CP6 und den Kontrollpunkt Cz.

Die Stimulation über den Punkten erfolgte, indem die Mitte der „figure-of-eight-coil“, die Stelle an der sich die beiden einzelnen Spulen beinahe berühren, über diesen positioniert wurde, so dass die Spule tangential anlag. Der Spulengriff wies bei den Orten CP5 und CP6 immer senkrecht nach oben, bei Cz wies er in Saggitalachse nach hinten.



Die Reihenfolge des 1., 2. und 3. Stimulationsortes (CP5, CP6 und Cz), als auch der Frequenzen (10, 20 und 25 Hz), mit denen stimuliert wurde, erfolgte bei den Probanden pseudorandomisiert.

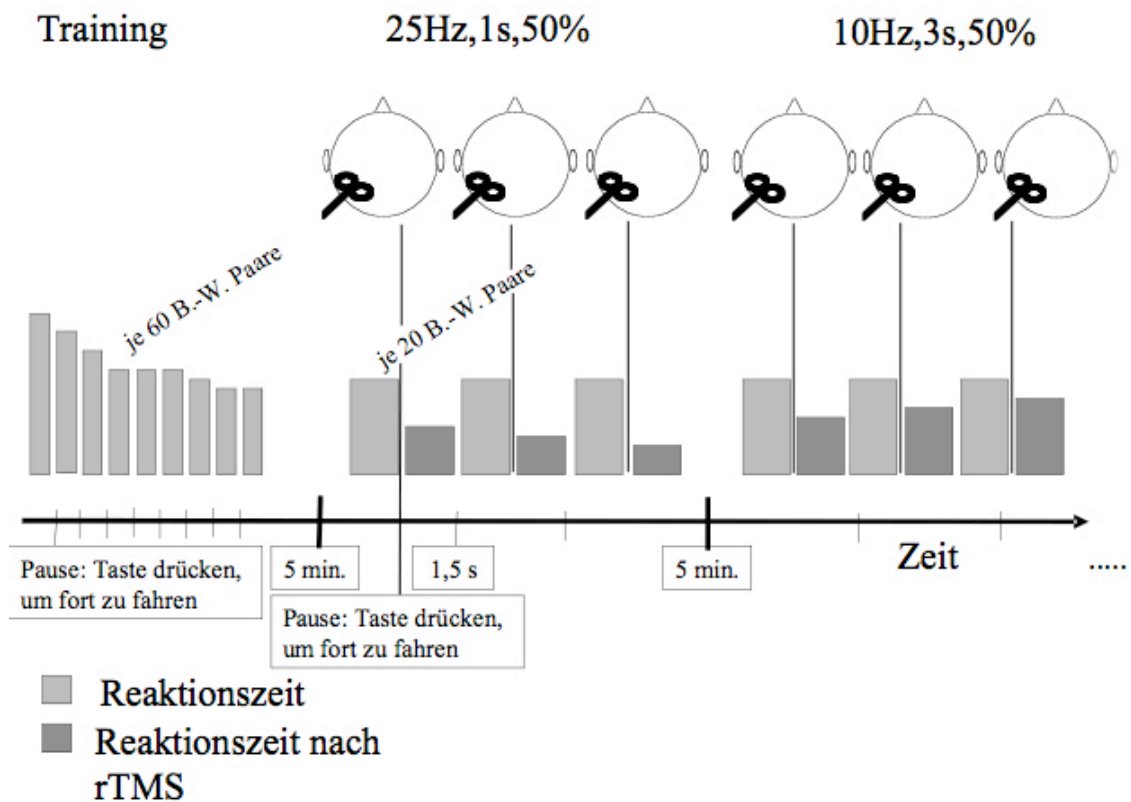


Abb. 10: Schema des Versuchsablaufs der rTMS. Zu Beginn des Versuchs werden die RT des Bildwortverifikationsparadigmas in 9 Durchläufen für die Wortlängen 1-3 trainiert. Es folgt eine 5-minütige Pause. Hiernach wird eine Baseline für eine Wortlänge erhoben, es folgt rTMS mit der ersten für den Versuch vorgesehenen Bedingung und die anschließende Erhebung der RT für den Block der ersten Wortlänge. Dies wird für die anderen beiden Wortlängenblöcke wiederholt. Danach folgt eine 5-minütige Pause und dann die Wiederholung des eben beschriebenen Ablaufs der Erhebung der Baseline und RT post rTMS für die 2. und 3. Bedingung. Es folgt ein Ortswechsel und die Wiederholung der Baseline und RT post TMS Erhebung für die Bedingungen 1-3.

<i>Frequenz (Hz)</i>	<i>Dauer (s)</i>	<i>% Stimulator output</i>	<i>Intertrainintervall (minimal)</i>
25	1	50	10s
20	2	50	10s
10	3	50	12s

Tabelle 2: Darstellung der verschiedenen rTMS-Bedingungen. Für die jeweilige Frequenz, mit der stimuliert wird, sind die Dauer der Stimulation, der prozentuale Stimulatoroutput und der Mindest-Intertrainintervall angegeben.

#### 4.5.3.2 Versuchsablauf der Singlepulse-TMS

Dem Probanden wurde eine weiße Nylon Badekappe aufgesetzt, auf der nach individueller Vermessung die Koordinaten für die Stimulation markiert wurden.

Es wurde die motorische Schwelle nach den oben genannten Kriterien bestimmt. Anschließend übten die Probanden die Bild-Wort-Verifikationsaufgabe in neun Trains mit je drei randomisierten Blöcken (Wortgruppen nach Silbenlänge gematched). Um Ermüdungseffekte zu vermeiden, ist im Trainingsprogramm je nach 180 Bild-Wort-Paaren eine Pause einprogrammiert, nach der das Training erst auf Anforderung durch Tastendruck fortgesetzt wird. Nach Abschluss des Trainings ist während einer Pause von fünf Minuten, die TMS-Spule unter Zuhilfenahme eines Stativs in Position über dem ersten Stimulationsort gebracht worden. Nun folgte die Stimulation mit einem 50-prozentigen Stimulatoroutput randomisiert intermixed – das bedeutet, dass Bild-Wort-Paare mit vorhergehender Stimulation und ohne diese nicht Blockweise sondern gemischt präsentiert wurden - vor der Präsentation der Bild-Wort-Paare aus den Wortblöcken 1, 2 oder 3. Bei der Einzelpuls-TMS Abfolge wurde 1000 ms vor der Bildpräsentation die TMS ausgelöst. Nach der Aufgabe folgte ein Interstimulusintervall von 1000 ms. Während dieser bei der Abfolge ohne TMS (= NO-TMS Abfolge) 2000 ms betrug,

um die Dauer der beiden Abfolgen anzugleichen. Die RT, bei denen die Aufgabe nicht unmittelbar der Stimulation folgte, also die der NO-TMS Abfolge, wurden als Baseline für diesen Ort zusammengefasst.

Nach erneuter fünf-minütiger Pause, während der die Spule über Ort zwei positioniert wurde, folgte der Ablauf dem des ersten Stimulationsortes. Immer mit einer fünf-minütigen Folge wiederholte sich der Ablauf dann auch bei den Positionen drei bis sieben. Nach einer weiteren fünf-Minuten-Pause wurde die Erhebung der Post-Einzelpuls-TMS-Baseline mit den Wortblöcken 1, 2 und 3 durchgeführt.

Die nach 10/20-System benannten Stimulationsorte waren im Einzelnen: CP5 (Wernicke), CP6, F7 (Broca), F8, Cz und Oz. Als siebten Ort bzw. als siebte Stimulationsbedingung wurde eine „Sham-Stimulation“ über F7 durchgeführt. Das bedeutet, dass hierbei die Spule um 90° zur Kopfoberfläche gekippt wurde, so dass der Griff der Spule senkrecht zur Kopfoberfläche stand.



Abb. 11: Bei der Sham-Stimulation wurde die Spule um 90° zur Kopfoberfläche gekippt.



Die Stimulation über den anderen Punkten erfolgte, indem die Mitte der „figure-of-eight- coil“, also die Stelle an der sich die beiden einzelnen Spulen beinahe berühren, über den einzelnen Punkten positioniert wurde, so dass die Spule tangential anlag. Der Spulengriff wies bei den Orten CP5, CP6, F7, F8 und Oz senkrecht nach oben, bei Cz wies er in Saggitalachse nach hinten.

Die örtliche Reihenfolge der Stimulation bei den Probanden erfolgte pseudorandomisiert.

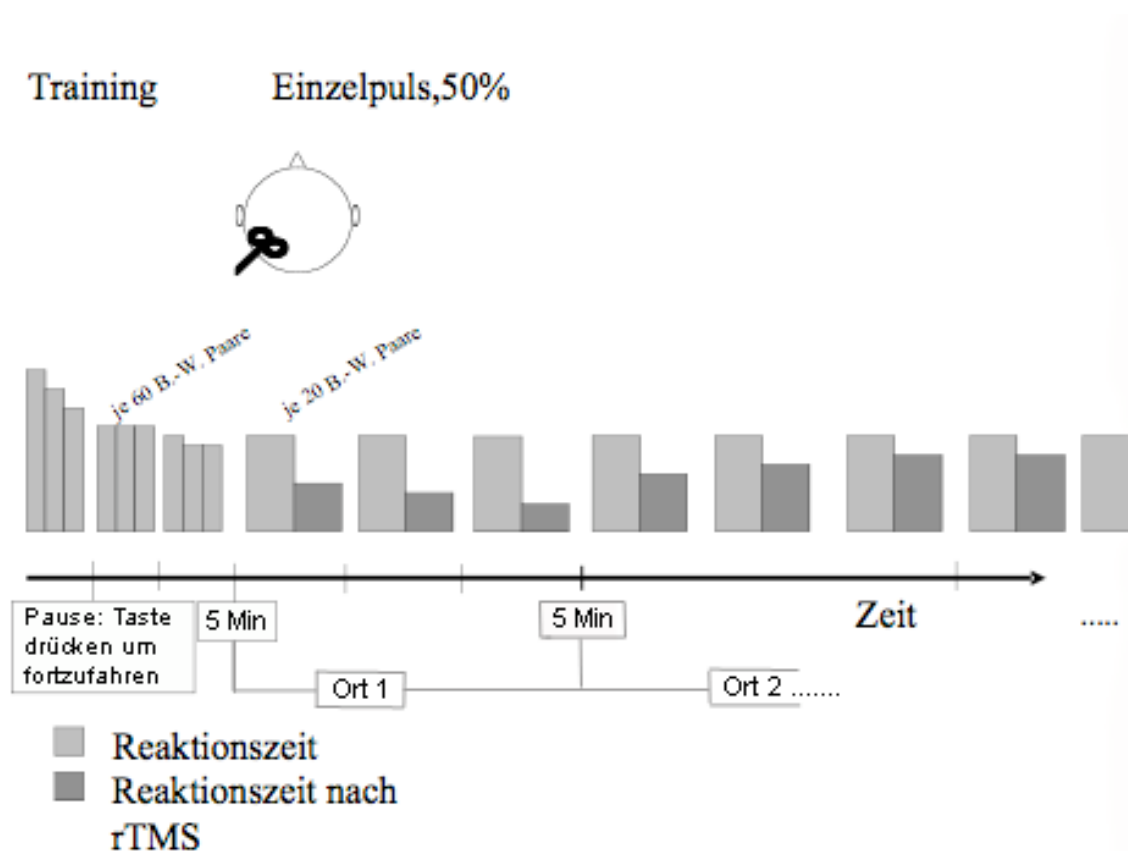


Abb. 12: Schema des Versuchsablaufs der rTMS. Zu Beginn des Versuchs werden die RT des Bildwortverifikationsparadigmas in neun Durchläufen für die Wortlängen 1-3 trainiert. Es folgt eine fünf-minütige Pause. Die Einzelpulsstimulation erfolgt intermixed bei der Darbietung der Bild-Wortpaare eines Wortblocks, es werden also 40 Bild-Wortpaare angeboten, und bei der Hälfte erfolgt zuvor eine Einzelpuls-TMS. Ist dies für alle drei Wortblöcke durchgeführt, so folgt dann ein Ortswechsel zum 2. Stimulationsort und den folgenden.

#### **4.6 Auswertung der Daten**

Die Auswertung der TMS-Versuchsdaten wurden mit Hilfe eines IBM-kompatiblen PC, dem Betriebssystem Windows 98 und dem Softwareprogramm SPSS 11 (ab 2005 SPSS 12) organisiert und ausgewertet. Zum automatisierten Einlesen der Daten in SPSS und anschließender Auswertung wurden entsprechende Syntax-Skripte verfasst, die nach Einlesen der Textdateien in SPSS ausgeführt wurden. Diese Skripte führten automatisiert Funktionen aus, die ermöglichten, für die weitere Statistik nur jene in dem Versuch gewonnenen Reaktionszeiten zu verwenden, welche im Sinne der Aufgabenstellung korrekt waren und außerdem eine Reaktionszeit unter 1000 ms aufwiesen. Inkomplette Datensätze wurden ausgeschlossen.

#### **4.7 Statistik**

Die Interaktionseffekte wurden mittels Varianzanalyse (ANOVA) ermittelt. Dieser Test wird für unabhängige Variablen verwendet. Um bei Gruppen zu identifizieren, welche Gruppen sich signifikant unterscheiden, wurden in der Folge post-hoc Tests angewandt.

---

## 5. ERGEBNISSE

### 5.1 Probandencharakterisierung

In die Studie wurden insgesamt 20 Probanden eingeschlossen, 11 weibliche und 9 männliche. Die Probanden waren zwischen 19 und 29 Jahre alt (Mittelwert: 26, Standardabweichung: 2,35). Unter den Probanden befanden sich 19 Rechtshänder und ein Linkshänder. Die Händigkeit nach dem „Edinburgh-Fragebogen“ reichte von -40 bis 100 (Mittelwert: 85,65, Standardabweichung: 32,15). Der Mittelwert des durch fTCD bestimmten LI beträgt 4,49, die Standardabweichung 1,91. Die motorische Schwelle ließ sich bei einem der Probanden nicht bestimmen; der Mittelwert der motorischen Schwelle der übrigen Probanden betrug 51,47 % Stimulatoroutput, die Standardabweichung betrug 6,08.

### 5.2 Repetitive TMS

#### 5.2.1 Training

Eine Kontrastanalyse für den Wiederholungsfaktor „Training“ zeigt signifikant eine lineare Funktion ( $F=20,405$ ;  $p=0,001$ ), so dass daraus zu schließen ist, dass die Probanden gelernt haben.

Auch eine Kontrastanalyse mit dem Wiederholungsfaktor „Wortlänge“ ergab signifikant eine lineare Funktion ( $F=7,847$ ;  $p=0,021$ ).

Die Interaktion von „Training\*Wortlänge“ zeigte nicht signifikant eine lineare Funktion, jedoch einen Trend ( $F=4,080$ ;  $p=0,74$ ).

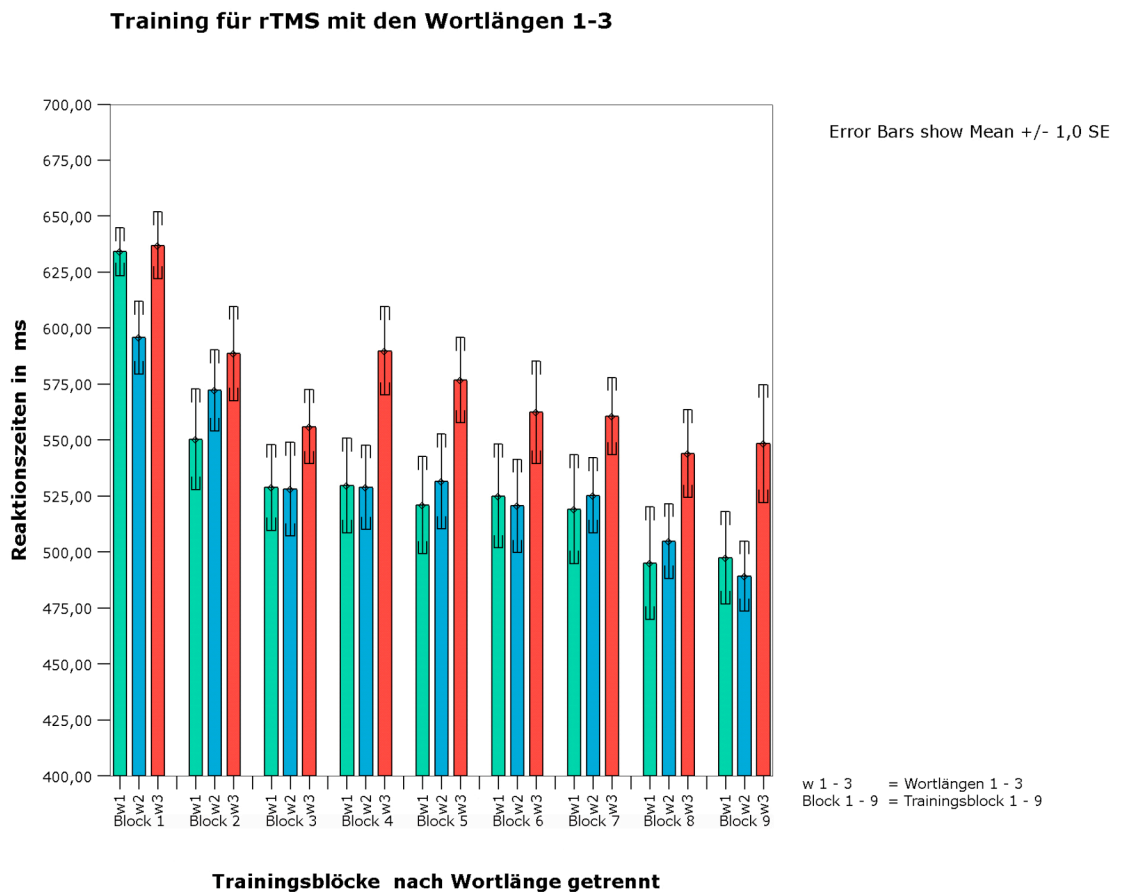


Abb. 13: Dargestellt sind die Mittelwerte der Reaktionszeiten des Trainings, getrennt nach Trainingsblöcken. Diese sind wiederum jeweils nach Wortlängen unterteilt. Die Fehlerbalken zeigen den Mittelwert +/- den Standardfehler an.

### 5.2.2 Auswertung nach Ort und Frequenz

Hier wurde eine Auswertung für die einzelnen Orte und Frequenzen vorgenommen. Es wurden weiterhin sowohl die Faktoren „Bedingung“, und „Wortlängen“ ausgewertet um zu ermitteln ob die TMS einen Einfluss auf die Reaktionszeit bei der gestellten Aufgabe hat und ob sich dieser Effekt in einzelnen Bereichen dieser Aufgabe unterscheidet.

Die ANOVA mit den wiederholten Faktoren „Ort“, „Frequenz“, „Bedingung“ und Wortlänge zeigte mit „Greenhouse-Geisser Korrektur“

signifikante Unterschiede für den Faktor „Bedingung“ ( $F=5,178$ ,  $p=0,49$ ) und den Faktor „Wortlänge“ ( $F=75,876$ ;  $p=0,000$ ).

Die Interaktion „Bedingung“\*„Wortlänge“ ist hier Greenhouse-Geisser korrigiert nicht signifikant, weist aber einen Trend auf ( $F=3,865$ ;  $p=0,063$ ).

Die übrigen Interaktionen zeigten keine signifikanten Unterschiede.

Eine post-hoc-Analyse mittels t-Test für gepaarte Stichproben ergab, dass sich die Reaktionszeiten bei der Wortlänge 1 signifikant von denen für Wortlänge 3 unterscheiden ( $t_9=-11,860$ ,  $p=0,000$ ) und sich die RT, der Wortlänge 2 von denen für 3 ( $t_9=-9,039$ ,  $p=0,000$ ) unterscheiden

Der ursprüngliche Aufbau sah eine Unterscheidung und Analyse der TMS-Effekte bezogen auf die unterschiedlichen Wortlängen nicht vor. Es zeigte sich jedoch im Rahmen der zuvor genannten Analyse der Interaktion „Bedingung“\*„Wortlänge“, dass der TMS Effekt wahrscheinlich auch von der Wortlänge abhängt. Um zu prüfen, ob der Effekt, wie zu erwarten, bei den längsten Wörtern am stärksten ausgeprägt ist, wurden trotz der in diesem Fall gegebenen statistischen Unzulässigkeit post-hoc Analysen durchgeführt.

Wir haben also für die Interaktion „Bedingung“\*„Wortlänge“ eine post-hoc Analyse für gepaarte Stichproben durchgeführt. Hierbei zeigten sich die beschriebenen Unterschiede in Analogie zu den RT der Baselines für unterschiedliche Wortlängen (Baseline-Wortlänge 1 vs. Baseline-Wortlänge 3:  $t_9=-8,750$ ,  $p=0,000$ ; Baseline-Wortlänge 2 vs. Baseline-Wortlänge 3:  $t_9=-6,646$ ,  $p=0,000$ ) und bei den RT der TMS-Trials der unterschiedlichen Wortlängen (TMS-Trial-Wortlänge 1 vs. TMS-Trial-Wortlänge 3:  $t_9=-8,573$ ,  $p=0,000$ ; TMS-Trial-Wortlänge 2 vs. TMS-Trial-Wortlänge 3:  $t_9=-9,504$ ,  $p=0,000$ ). Für die jeweils gegebene Bedingung, also Baseline oder TMS-Trial, finden sich keine Unterschiede zwischen Wortlänge 1 und 2.

Um zu sehen bei welcher Wortlänge der Effekt der TMS die Reaktionszeiten verkürzte, wurde eine post-hoc Analyse mittels t-Test für gepaarte Stichproben auch für die RT der Baseline jeder Wortlänge gegen die RT des TMS-Trials durchgeführt. Hierbei zeigten sich signifikante Unterschiede bei der Wortlänge 2 ( $t_9=2,527$ ,  $p=0,032$ ) und 3 ( $t_9=2,273$ ,  $p=0,049$ ). Der fazitätierende Effekt war bei der Wortlänge 2 also am deutlichsten zu sehen.

**rTMS-Trial - Darstellung für Orte und Frequenzen**

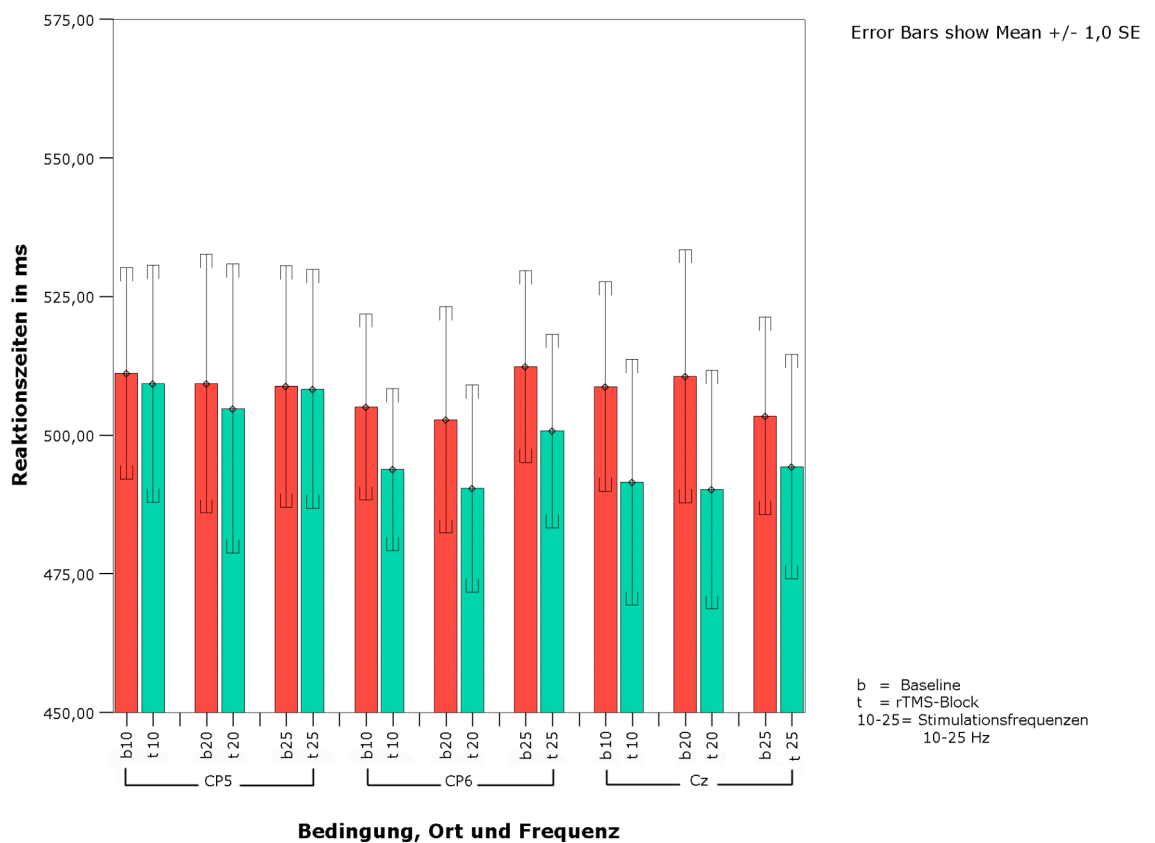


Abb. 14: Dargestellt sind die Mittelwerte der Reaktionszeiten des rTMS-Trials, getrennt nach Bedingung, Ort und Frequenz. Für den jeweiligen Ort sind, getrennt für die drei Frequenzen, der Baseline- und der dazugehörige TMS-Block angegeben. Die Fehlerbalken zeigen den Mittelwert +/- den Standardfehler an.

### 5.2.3 Auswertung nach zeitlichem Ablauf

In dieser Auswertung sind die Daten nach zeitlichem Ablauf ausgewertet. Es wurde hierbei keine Rücksicht auf die weiteren Stimulationsparameter bzw. den Wechsel dieser genommen.

Diese Auswertung wurde vorgenommen, um zu kontrollieren ob ein Lerneffekt bei den Probanden im Zeitraum des Versuchsablaufes zu erkennen ist.

Eine Kontrastanalyse für den Wiederholungsfaktor „Reihenfolge“ zeigte, dass die Probanden auch während der Versuchsreihe weiter schneller wurden, was am wahrscheinlichsten durch einen Lerneffekt zu erklären ist ( $F=13,166$ ;  $p=0,005$ ).

Die Kontrastanalyse mit dem Wiederholungsfaktor „Bedingung“ ergab signifikant eine lineare Funktion ( $F=5,178$ ;  $p=0,049$ ).

Auch eine Kontrastanalyse mit dem Wiederholungsfaktor „Wortlänge“ zeigte signifikant eine lineare Funktion ( $F=140,664$ ;  $p=0,000$ ). Dies legt nahe, dass die Probanden während der Versuchsdurchführung weiter gelernt haben.

Die Interaktion „Reihenfolge“\*„Wortlänge“ konnte nicht signifikant eine lineare Funktion belegen. Jedoch zeigte sie einen Trend ( $F=4,080$ ;  $p=0,74$ ), ebenso die Interaktion „Bedingung“\*„Wortlänge“ ( $F=3,850$ ;  $p=0,081$ ).

Die Interaktion „Reihenfolge“\*„Bedingung“\*„Wortlänge“ ergab keine Signifikanz.

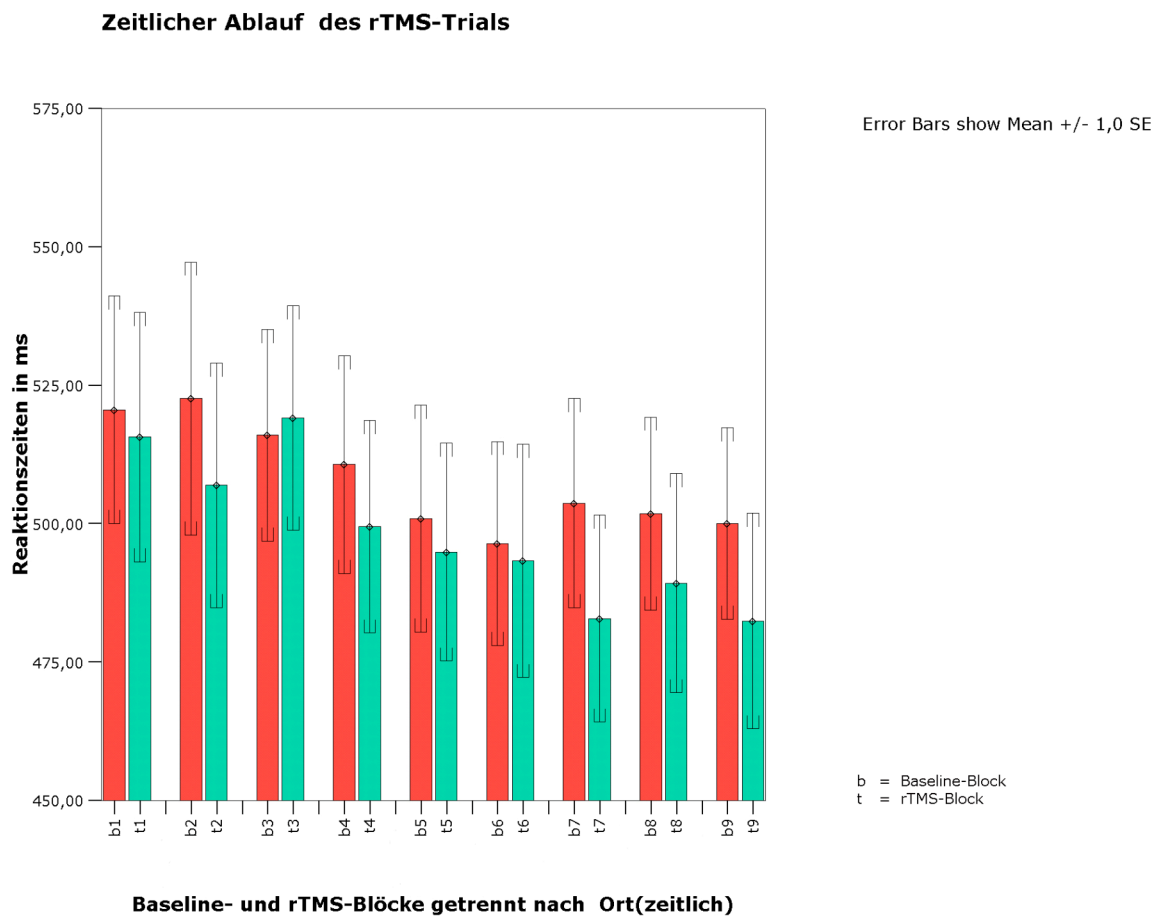


Abb. 15: Dargestellt sind die Mittelwerte der Reaktionszeiten des rTMS-Trials, getrennt nach Versuchsblöcken in zeitlicher Abfolge. Für den jeweiligen Ort, nach zeitlicher Reihenfolge, sind die Mittelwerte für den Baseline- und den dazugehörigen TMS-Block angegeben. Die Fehlerbalken zeigen den Mittelwert +/- den Standardfehler an.



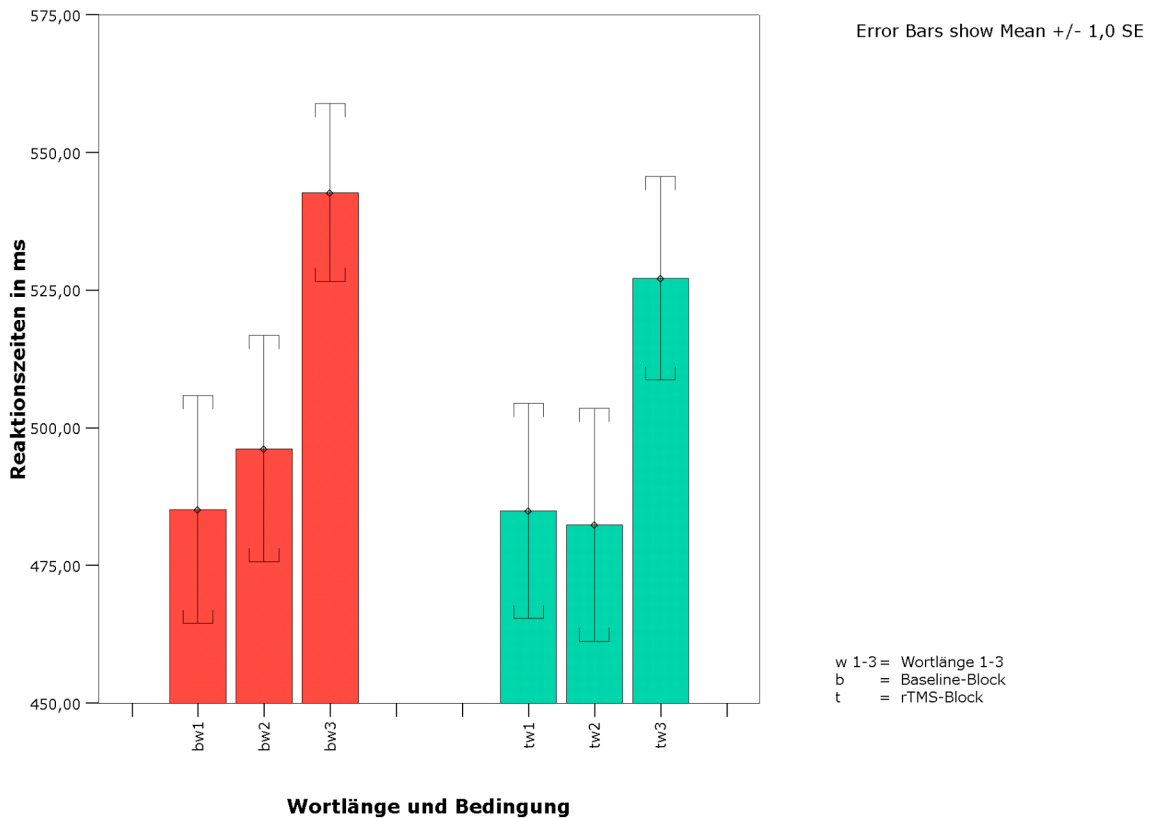
**Mittelwerte der Reaktionszeiten der Wortlängen 1-3  
getrennt nach Baseline und rTMS**

Abb. 16: Dargestellt sind die Mittelwerte der Reaktionszeiten des rTMS-Trials, getrennt nach Wortlängen und Bedingung. Die Fehlerbalken zeigen den Mittelwert +/- den Standardfehler an.

### 5.2.3.1 Auswertung nach zeitlichem Ablauf unterteilt für Orte und Frequenzen

Auch in dieser Auswertung sind die Daten nach zeitlichem Ablauf ausgewertet. Es wurde hierbei zwischen der zeitlichen Reihenfolge der Orte und der Frequenzen unterschieden, welche der Randomisierung entsprechend als Stimulationsparameter zum jeweiligen Zeitpunkt gewählt wurden.

Eine Kontrastanalyse für den Wiederholungsfaktor „Ort (zeitbezogen)“ zeigte, dass die Probanden gelernt haben oder ein kumulativer Effekt der TMS besteht ( $F=14,648$ ;  $p=0,004$ ).

Die Kontrastanalyse mit dem Wiederholungsfaktor „Frequenz (zeitbezogen)“ ergab keine Signifikanz.

Die Kontrastanalysen mit den Wiederholungsfaktoren „Bedingung“ und „Wortlänge“ wurde schon in Kapitel 5.1.3 dargelegt.

Die Interaktion von „Ort“\*„Wortlänge“ zeigte einen Trend, jedoch keine signifikante lineare Funktion ( $F=3,378$ ;  $p=0,099$ ).

Die Interaktion von „Bedingung“\*„Wortlänge“ zeigte einen Trend, jedoch keine signifikante lineare Funktion ( $F=3,850$ ;  $p=0,081$ ).

Die Interaktion von „Ort (zeitbezogen)“\*„Frequenz (zeitbezogen)“\*„Wortlänge“ zeigte einen Trend, jedoch keine signifikante lineare Funktion ( $F=4,320$ ;  $p=0,067$ ).

Die übrigen Interaktionen zeigten keine Signifikanzen.

Die Probanden reagierten im Verlauf der Versuchsreihe schneller, jedoch kann anhand dieser Ergebnisse nicht unterschieden werden, ob dies auf einen kumulativen Effekt der TMS oder einen weiteren Lerneffekt handelt.

### **5.3 Einzelpuls-TMS**

#### 5.3.1 Training

Eine Kontrastanalyse für den Wiederholungsfaktor „Training“ zeigte, dass die Probanden gelernt haben ( $F=17,992$ ;  $p=0,002$ ).

Die Kontrastanalyse mit dem Wiederholungsfaktor „Wortlänge“ ergab signifikant eine lineare Funktion ( $F=6,895$ ;  $p=0,028$ ).

Die Interaktion von „Training“\*„Wortlänge“ war nicht signifikant.

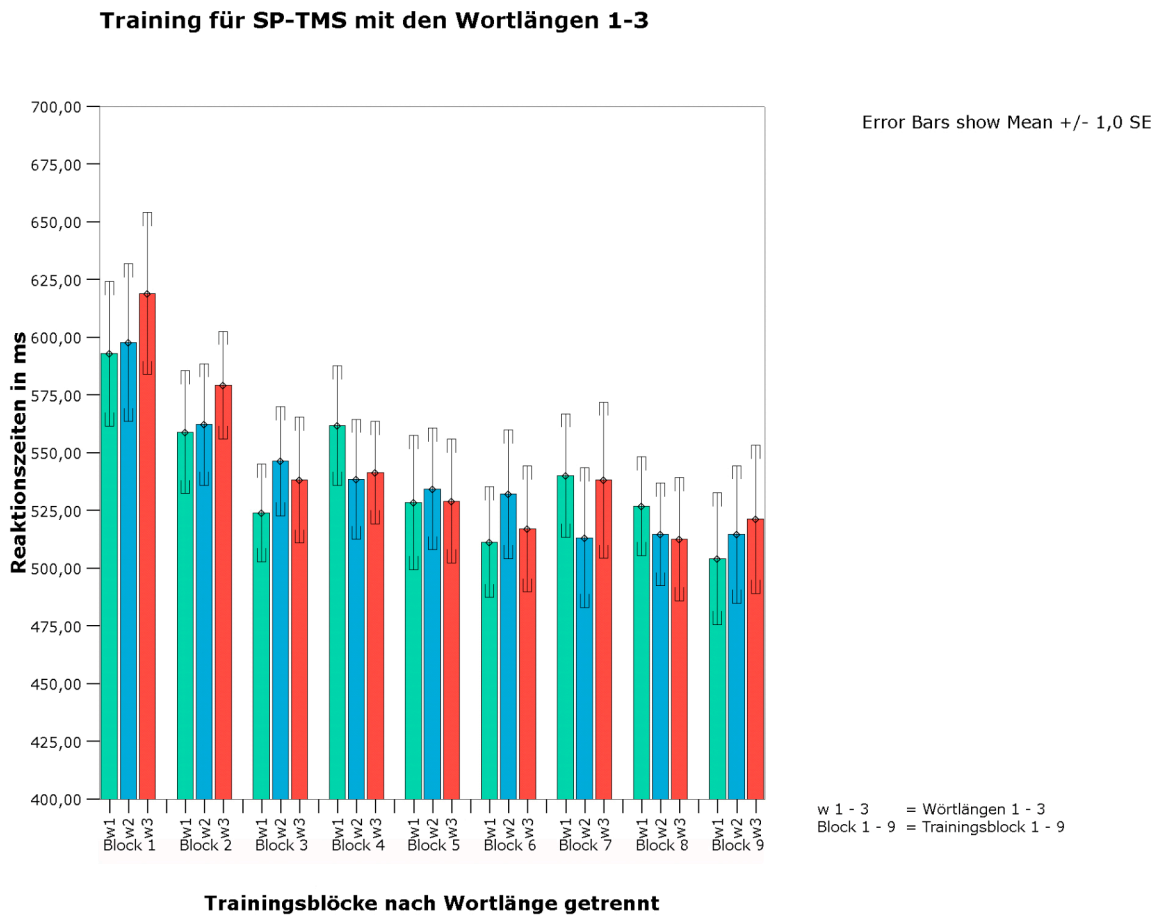


Abb. 17: Dargestellt sind die Mittelwerte der Reaktionszeiten des Trainings vor Einzelpuls-TMS, getrennt nach Trainingsblöcken. Diese sind wiederum jeweils nach Wortlängen unterteilt. Die Fehlerbalken zeigen den Mittelwert +/- den Standardfehler an.

### 5.3.2 Auswertung nach Stimulationsort

In dieser Auswertung wurden die Faktoren „Ort“, „Bedingung“ und „Wortlänge“ unterschieden.

Die ANOVA mit den wiederholten Faktoren „Ort“, „Bedingung“ und „Wortlänge“ zeigte mit „Greenhouse-Geisser Korrektur“ lediglich für den Faktor „Wortlänge“ signifikante Unterschiede ( $F=8,815$ ;  $p=0,021$ ).

Die Interaktionen zeigten keine signifikanten Unterschiede.

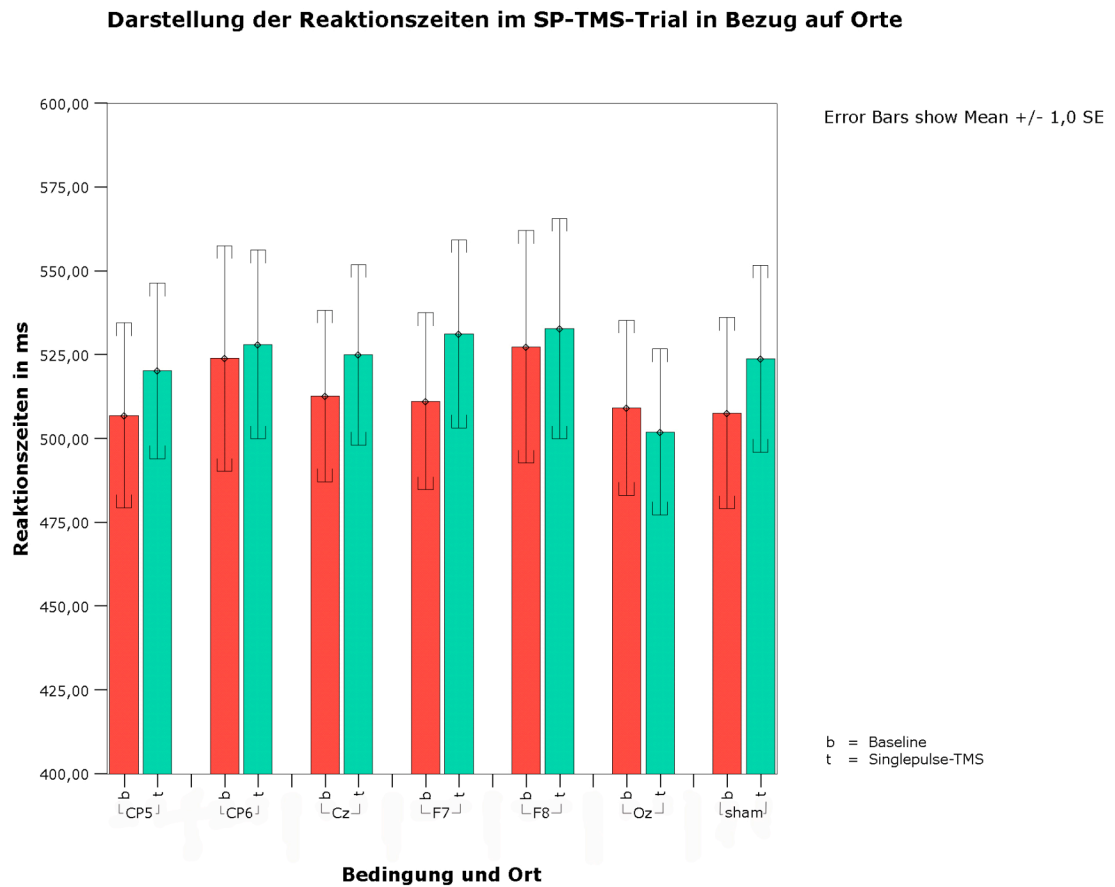


Abb. 18: Dargestellt sind die Mittelwerte der Reaktionszeiten des Einzelpuls-TMS-Trials, getrennt nach Bedingung und Ort. Für den jeweiligen Ort sind der Baseline- und der dazugehörige TMS-Block angegeben. Die Fehlerbalken zeigen den Mittelwert +/- den Standardfehler an.

### 5.3.3 Auswertung nach zeitlichem Ablauf

In dieser Auswertung sind die Daten nach zeitlichem Ablauf ausgewertet, es wurde hierbei keine Rücksicht auf die weiteren Stimulationsparameter bzw. den Wechsel dieser genommen.

Diese Auswertung wurde vorgenommen, um zu kontrollieren ob ein Lerneffekt bei den Probanden im Zeitraum des Versuchsablaufes zu erkennen ist.

Eine Kontrastanalyse für den Wiederholungsfaktor „Ort (zeitbezogen)“ zeigte, dass die Probanden gelernt haben ( $F=6,225$ ;  $p=0,034$ ).

Die Kontrastanalysen mit den Wiederholungsfaktoren „Bedingung“ zeigt keine, eine Kontrastanalyse mit dem Wiederholungsfaktor „Wortlänge“ zeigt eine Signifikanz ( $F=81,401$ ;  $p=0,000$ ).

Die Interaktion von „Ort (zeitbezogen)“\*„Bedingung“ ergab signifikant eine lineare Funktion ( $F=7,014$ ;  $p=0,027$ ).

Die übrigen Interaktionen waren nicht signifikant.

#### Zeitlicher Ablauf des Singlepulse-TMS Trials

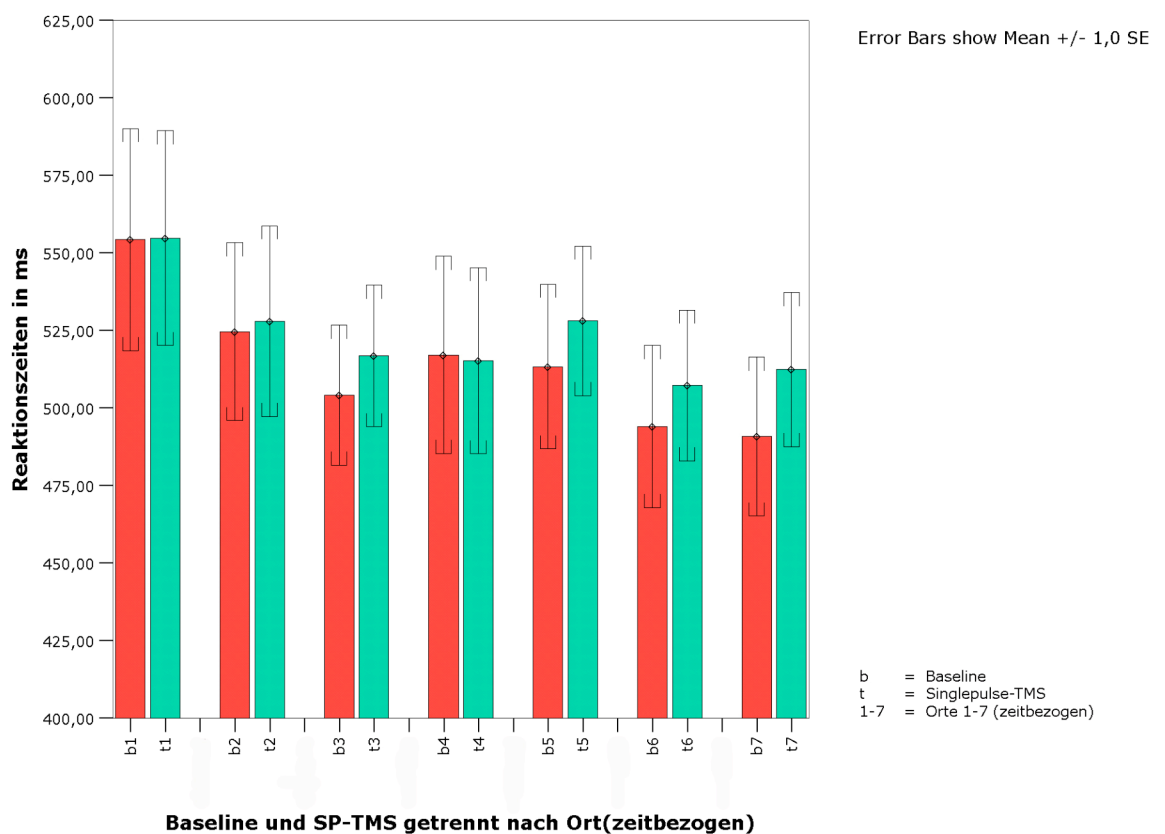


Abb. 19: Dargestellt sind die Mittelwerte der Reaktionszeiten des Einzelpuls-TMS-Trials, getrennt nach Versuchsblöcken in zeitlicher Abfolge. Für den jeweiligen Ort, nach zeitlicher Reihenfolge, sind die Mittelwerte für den Baseline- und den dazugehörigen TMS-Block angegeben. Die Fehlerbalken zeigen den Mittelwert +/- den Standardfehler an.

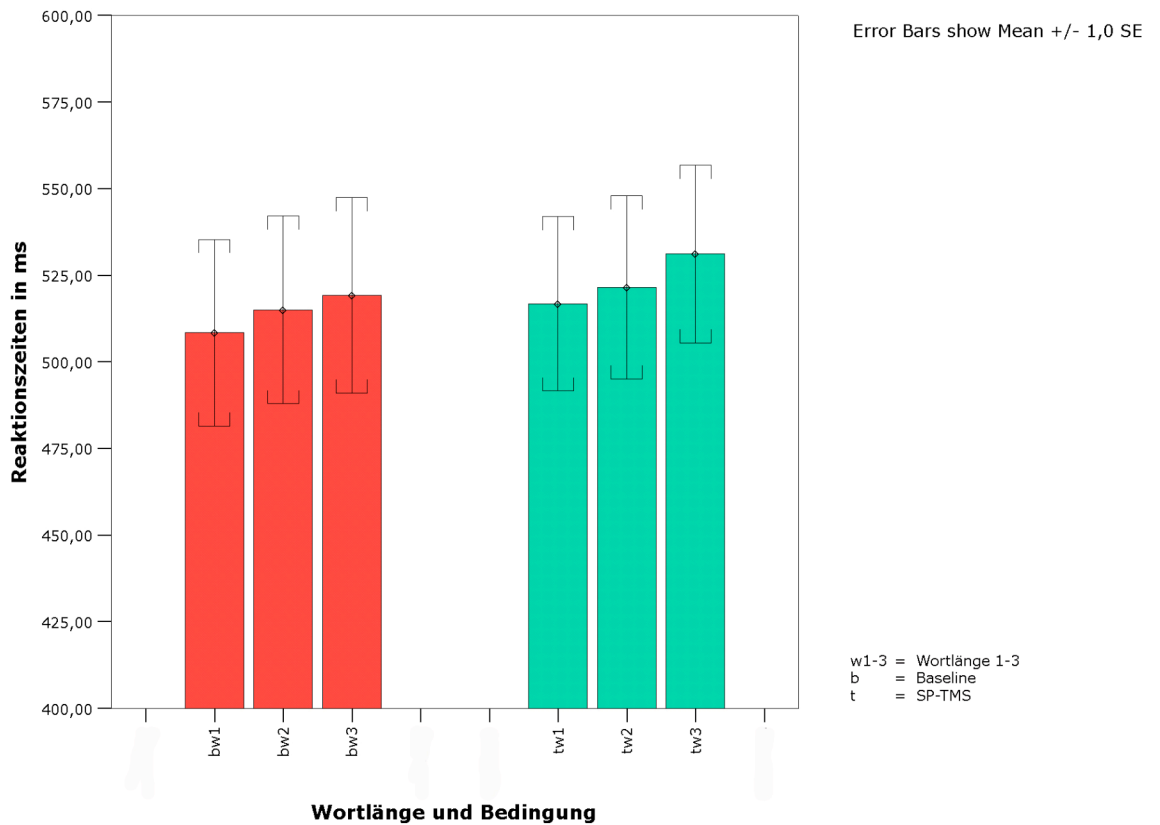
**Mittelwerte der Reaktionszeiten der Wortlängen 1-3  
getrennt nach Baseline und SP-TMS**

Abb. 20: Dargestellt sind die Mittelwerte der Reaktionszeiten des rTMS-Trials, getrennt nach Wortlängen und Bedingung. Die Fehlerbalken zeigen den Mittelwert +/- den Standardfehler an.

### 5.3.4 Einfluss der Impulshäufigkeit

Es wurde mittels SPSS ein Syntax-Script erstellt, welches ermöglicht, einen Mittelwert derjenigen Reaktionszeiten zu ermitteln, bei denen schon dem Bild-Wortpaar zuvor ein Bild-Wortpaar mit TMS Stimulation voranging.

---

Diese Auswertung wurde nicht nach zeitlicher Abfolge, sondern in Bezug auf den Faktor „Ort“ durchgeführt. Der Faktor „Wortlänge“ konnte bei dieser Auswertung nicht berücksichtigt werden, da sonst die Zahl der in die Berechnung eingehenden Reaktionszeiten zu klein geworden wäre. Die ANOVA mit den wiederholten Faktoren „Ort“ und „Bedingung“ zeigte mit „Greenhouse-Geisser Korrektur“ keine signifikanten Unterschiede. Der Faktor „Bedingung“ zeigte einen Trend ( $F=4,957$ ;  $p=0,053$ ).

---

## 6. Diskussion

### 6.1 Fazilitation durch rTMS

In der hier vorgestellten Studie wurden TMS-Effekte und deren Stärke unter verschiedenen Bedingungen auf die Reaktionszeiten bei einer Bild-Wort-Verifikationsaufgabe beobachtet und ausgewertet. Die Analyse der in dieser Studie gewonnenen Daten zeigt, dass rTMS einen fazilitierenden Effekt auf die gegebene Aufgabe hat (Abb.16). Dieser Effekt war unabhängig vom Ort der Stimulation und der Stimulationsfrequenz. Ein fazilitierender Effekt durch Einzelpuls-TMS wurde an keinem der untersuchten Orte beobachtet. Das Ziel dieser Studie, die optimalen Parameter zur fazilitierenden Stimulation zu ermitteln, ist somit erreicht worden: Unter den getesteten Parametern spielt nur die Applikationsform rTMS eine Rolle. Interessanterweise ergab die Analyse der Reaktionszeiten für die verschiedenen Wortlängen, dass sich die stärksten Effekte der rTMS bei den längsten Wörtern finden. Der fazilitierende Effekt scheint also abhängig von der Komplexität der Aufgabe zu sein. Es ist durchaus vorstellbar, dass die in dieser Untersuchung gezeigten Effekte bei Aphasikern noch viel deutlicher auftreten, denn in der vorgestellten Studie wurde ein Effekt auf an gesunden Probanden beobachtet. Es ist also gelungen, ein aus klinischer Sicht optimal arbeitendes System noch zu verbessern und das, obwohl der Raum für einen Leistungszuwachs geringer als bei Aphasikern ist.

Einen therapieunterstützenden Effekt für Aphasiker konnte die Forschungsgruppe Naeser et al. nachweisen: Es wurde in einer offenen Studie gezeigt, dass sich nach Ablauf der Akutrehabilitation Verbesserungen in der Bildbenennung durch langsame rTMS erreichen lassen (Martin et al., 2004; Naeser et al., 2005a; Naeser et al., 2005b). Stimulationsbedingung war hier 1Hz rTMS über 20 Minuten mit 90% Stimulatoroutput über dem rechtshemipärischen vorderen Anteil des



Brocahomologs, 5 Tage pro Woche über 2 Wochen. Die Untersuchung zeigte, dass 2 Monate nach der letzten TMS-Sitzung eine gesteigerte Performanz in einer Bilderkennungsaufgabe zu beobachten war, bei den Patienten handelte es sich um Aphasiker, 5-11 Jahre nach ihrem Schlaganfall.

Ob die TMS tatsächlich in den klinischen Alltag als Therapie der Aphasien integriert wird, hängt vor allem von weiteren Studien ab, die Langzeitergebnisse unter kontrollierten Bedingungen im Versuch mit Aphasikern darlegen.

## **6.2 Limitationen der Studie**

In der hier vorliegenden Studie wurden nur gesunde Probanden untersucht. Dieses ist nötig um Effekte eindeutig zuordnen zu können. Bei der eigentlichen Zielgruppe der Anwendung der TMS, den Aphasikern, ist aufgrund des geschädigten Gehirns von einer anderen topographischen Verteilung von Funktionen im Gehirn und möglicherweise auch von einem anderen Ansprechverhalten auf TMS auszugehen. In einem zweiten Schritt müsste die Wirksamkeit bei Aphasikern z. B. nach Identifikation der sprachrelevanten Areale durch funktionelle Bildgebung geklärt werden. Eine Übersicht über die Anwendung von rTMS an nicht-motorischen Hirnarealen legt nahe, dass die Stimulation unter den aktuellen Richtlinien (Hallett et al., 1999; Wassermann et al., 1998) sicher ist (Machii et al., 2006).

Die ortsgebundene Stimulation mittels TMS stellt ein weiteres Problem dar, denn die Repräsentation kognitiver Funktionen ist variabel, ebenso das räumliche Verhältnis von Punkten auf der Kopfoberfläche zu bestimmten Hirnarealen. In dieser Arbeit ist noch keine rahmenlose Stereotaxie verwendet worden. Dies liegt einerseits an der Aufwendigkeit des Verfahrens und andererseits an der Nichtverfügbarkeit der Technik zu Beginn der Versuchsreihe. Die rahmenlose Stereotaxie ermöglicht es,

mittels vor dem Versuch angefertigter magnetresonanztomographischer Aufnahmen und der Markierung definierter Oberflächenpunkte an dem Probanden durch reflektierende Elemente, eine genaue Positionierung der Stimulationsspule zu erreichen. Ein Computer ermöglicht dies durch die Verrechnung der Vermessungspunkte mit den Bildern eines stereotaktischen Kamerasystems und den Aufnahmen der Magnetresonanztomographie (MRT). Die Position der Stimulationsspule kann hierbei miterfasst und so optimal eingestellt werden (Krings et al., 1997; Schonfeldt-Lecuona et al., 2005).

Da sich die Dicke der Kalotte interindividuell und regional intraindividuell unterscheidet, ist die Stimulationsintensität daher nicht immer gleich groß und kann so zu unterschiedlichen Effekten führen (McConnell et al., 2001; Sommer et al., 2003).

Hinsichtlich neuester Studien ist die Sham-Bedingung im Versuchsaufbau der Einzelpuls-TMS nicht optimal, denn die Spulenstellung unterschied sich für den Probanden sichtbar von der bei Durchführung der TMS, im Gegensatz zur Verumstimulation über dem Punkt F7 kam es bei der Sham-Bedingung zu keiner motorischen Antwort in der Nervus facialis innervierten Muskulatur und es wurden keine Schmerzen ausgelöst. Eine Untersuchung zur optimalen Sham-Stimulation legt fest, dass die Sham-Stimulation 1. zu keiner Stimulation führen sollte, 2. die Position und Stellung der Spule sich nicht von der Verum-Position unterscheiden, 3. der akustische Laut gleich sein und 4. der sensorische Effekt auf die Haut sich nicht unterscheiden sollte (Sommer et al., 2006).

### 6.2.1 Design

Da sich die Bild-Wort-Verifikationsaufgabe aus vielen verschiedenen kognitiven Aufgaben zusammensetzt, werden für die Bearbeitung dieses Paradigmas viele verschiedene Hirnregionen in den Prozess einbezogen. Bei Stimulation mit TMS können aufgrund der physikalischen

---

Gegebenheiten und der physischen Bedingungen die Zielgebiete der Stimulation nur bedingt spezifisch erreicht werden. Unter der Modellvorstellung, mit der Stimulation in ein bestehendes Netzwerk einzugreifen, ist es ohnehin nicht möglich auszuschließen, dass auch die Stimulation von Regionen, die nicht an der Verarbeitung der Aufgabe selbst beteiligt sind, eine Auswirkung auf die Performanz hat, da diese Regionen auch in die Verschaltung der verschiedenen Prozesse involviert sein können (Price et al., 1997; Friston et al., 1996). Es ist weiterhin gezeigt worden, dass auch inhibierende TMS zu einem fazilitierenden Effekt führen kann, wenn die hierdurch stimulierte Region ansonsten die Geschwindigkeit der auszuführenden Tätigkeit negativ beeinflusst. Dieser Vorgang wurde in einem Review Artikel von Kapur als Paradoxe Funktionelle Fazilitation (PFF) bezeichnet (Kapur 1996).

Da wir drei verschiedene Wortlängen verwendeten, sehen wir, dass der zu messende Effekt auch von der Komplexität der Aufgabe abhängt. Während bei den beiden kürzeren Wortlängen nahezu kein Effekt zu beobachten war, sah man in der rTMS einen deutlichen fazilitierenden Effekt bei den Wortlängen 2 und 3. Es ist daher kritisch anzumerken, dass bei dem Vergleich von Bild-Wort-Verifikation auch das verwendete Stimulusmaterial genau definiert sein muss, oder gewährleistet sein muss, dass hierfür klare Rahmenbedingungen festgelegt sind. Auch hier muss berücksichtigt werden, dass das verwendete Stimulationsmaterial dem Probanden angepasst werden muss. Denn was für den Gesunden zu leicht – also auch nicht mehr zu optimieren – ist, mag für den Betroffenen überhaupt nicht mehr ausführbar sein (Price, Friston, 1999). Ein Problem in der vorliegenden Studie ist, dass die Probanden in den durchgeführten Versuchen auch nach der eigentlichen Trainingsaufgabe weiterhin gelernt haben (vgl. 5.2.2; 5.2.3). Mögliche Erklärungen hierfür sind einerseits, dass die Probanden tatsächlich weiter gelernt haben oder, dass es sich bei der Verkürzung der Reaktionszeiten im Versuchsverlauf um einen kumulativen, fazilitierenden Effekt der rTMS handelt.

### 6.2.2 TMS Parameter

Als Stimulationsfrequenzen verwendeten wir 10, 20, 25 Hz und Einzelpuls-TMS unter Bedingungen, in denen sie zuvor zu einer Fazilation von Sprachaufgaben geführt haben. Der Stimulatoroutput wurde auf 50% festgelegt, um sicherzustellen, dass der durch die TMS stimulierte Cortexbereich bei den verschiedenen Bedingungen gleich groß ist. In den hier vorgestellten Versuchen lag der Mittelwert der motorischen Schwelle bei den Probanden allerdings knapp über 50%, so dass es auch möglich ist, dass der gewählte Stimulatoroutput zu niedrig gewählt war.

Die Stimulationsorte wurden in Anlehnung an vorangegangene Studien zur Wirkung der TMS auf Sprachparadigmen und unter Rücksicht auf die Kopfoberflächen-Cortexrelation gewählt (Motthagay et al., 1999; Töpper et al., 1998; Jennum et al., 1994). Die Ergebnisse dieser Arbeit lassen jedoch an einem ortsspezifischen Effekt der rTMS für die getesteten Frequenzen und Orte zweifeln. Allerdings ist bei dieser Studie der exakte Ort auf der Cortexoberfläche, an dem stimuliert wird, nicht bekannt, da eine interindividuelle Variabilität der Kortex-Hirnoberflächen-Relation besteht und hier der Stimulationsort auf Grundlage des 10/20 Systems bestimmt wurde.

### 6.2.3 Übertragbarkeit auf Aphasiker

Möchte man die hier diskutierten Ergebnisse auf Patienten übertragen, die einen Schlaganfall erlitten haben, so steht man vor dem grundsätzlichen Problem, dass es nicht abschließend geklärt ist, welche Hirnregion die größte Rolle bei der Rückbildung einer Aphasie nach Schlaganfall spielt. Einige Studien, die sich der funktionellen Bildgebung bedienen, zeigten bei Patienten mit Aphasie nach linkshemisphärischer Läsion spezifische Aktivierungen in linkshemisphärischen Regionen (Miura et al., 1999; Warburton et al., 1999; Karbe et al., 1998a; Heiss et al., 1997), andere zeigten spezifische Aktivierungen rechtshemisphärisch und

postulierten hier eine primäre Rolle der Rehabilitation (Rosen et al., 2000; Musso et al., 1999; Cappa et al. 1997). Wieder andere legen nahe, dass beide Hemisphären, abhängig vom Typ der zugrunde liegenden Aphasie und dem Zeitpunkt, im Verlauf der Rehabilitation eine Rolle spielen (Ansaldo et al., 2002; Cao et al., 1999; Mimura et al., 1998; Weiller et al., 1995).

Die hier besprochenen Ergebnisse zeigen, dass bei dem rTMS-Versuchsaufbau ein ortsunspezifischer fazitätierender Effekt vorhanden war. Eine besondere fördernde Wirkung der Stimulation sprachrelevanter Areale konnte bei Gesunden allerdings nicht gefunden werden, ist im Umkehrschluss jedoch nicht bei Aphasikern ausgeschlossen. Leider ist es jedoch möglich, dass der in diesem Versuch beobachtete Effekt nur einem generalisierten Arousal-Effekt entspricht.

Da jedoch keiner der hier vorgestellten Versuche mit Hilfe der rahmenlosen Stereotaxie durchgeführt wurde, kann nicht ausgeschlossen werden, dass unter Zuhilfenahme dieser Methode stärkere Effekte aufgetreten wären. Da der rTMS-Effekt bei höherem Komplexitätsgrad der Aufgabe deutlicher ausgeprägt war, ist anzunehmen, dass Aphasiker noch mehr von der rTMS profitieren würden, denn die Aufgabe ist für Aphasiker ungleich komplexer.

Insgesamt kann festgehalten werden, dass bei den Probanden keine schweren Nebenwirkungen aufgetreten sind. Auch in vorangegangenen Studien mit Kranken war dies nicht zu beobachten (s. Kapitel 6.2; 6.3). Weitere Untersuchungen, nach Möglichkeit mit Aphasikern, sollten sich also anschließen. Hier wäre zu klären, ob Aphasiker a) von dem generellen Effekt profitieren und b) aufgrund der für dieses Kollektiv gesteigerten Anforderungen ein sprachspezifischer Effekt zu verzeichnen ist.

---

### **6.3 Probleme scheinbar widersprüchlicher Studien**

Schon aus vorangegangenen Studien ist bekannt, dass in Bezug auf TMS einerseits unterschiedliche Stimulationsparameter zu den gleichen Effekten führen können (George et al., 1996; Pascual Leone et al., 1996), die gleichen Stimulationsparameter aber andererseits auch unterschiedliche Effekte haben können (Pascual Leone et al., 1996; Jenkins et al., 2002). Kleine Modulationen der Methoden können gravierende Auswirkung haben: Wenn z. B. das Stimulationsmaterial betrachtet wird, so fällt auch in der hier vorgestellten Studie auf, dass es einen großen Unterschied macht, wie komplex eine Aufgabe ist. Exemplarisch sei hier der sehr unterschiedlich ausgeprägte fazilitierende Effekt der rTMS bei den verschiedenen Wortlängen angeführt. Man muss sich bewusst sein, dass sich die Sprache aus einer Vielzahl kognitiver Funktionen zusammensetzt, welche jeweils gestört oder gefördert werden können und jeweils einen Einfluss auf die Gesamt-Performanz haben (Ackermann et al., 1997).

## **7. Zusammenfassung**

Ziel der vorgelegten Arbeit war es, Effekte unterschiedlicher Parameter der transkraniellen Magnetstimulation (TMS) auf die Bild-Wort-Verifikation zu prüfen und somit erste Hinweise zu erlangen, ob die TMS einen möglichen Ansatz zur Therapie von Aphasien bietet. Dies hat eine besondere Relevanz, da die Therapie der Aphasien noch immer langwierig und schwierig ist.

Die optimalen Parameter der Stimulation sind noch nicht bekannt. Aus diesem Grund wurde im Rahmen dieser Studie bei insgesamt 20 gesunden Probanden TMS durchgeführt. Es wurden zwei Gruppen unterschieden: Bei der ersten Gruppe wurde eine Einzelpuls-TMS durchgeführt, bei der zweiten Gruppe rTMS unter unterschiedlichen Stimulationsbedingungen. Der Effekt der TMS wurde bei beiden Gruppen mit Hilfe der Reaktionszeiten der Probanden bei einem Bild-Wort-Verifikationsparadigma beurteilt. Die hier vorgestellte Arbeit konnte einen generellen fazilitierenden Effekt unter diesen Bedingungen zeigen. Der Stimulationsort hatte keine wesentliche Rolle. Der fazilitierende Effekt war bei der Testung mit längeren Wörtern in dem Bild-Wort-Verifikationsparadigma am deutlichsten ausgeprägt - ein Hinweis darauf, dass der Effekt auch vom Komplexitätsgrad der beobachteten Aufgabe abhängt. Die Auswertung in Bezug auf die Impulshäufigkeit in der Einzelpuls-Testung zeigte den Trend, dass die Reaktionszeiten der Probanden sich verringerten, wenn mehrere Bild-Wortpaare mit TMS aufeinander folgten, und zeigte somit einen möglichen Summationseffekt. Eine Empfehlung, ob die TMS zur Therapie eingesetzt werden kann, ist derzeit weiterhin nicht möglich. Um diese Frage zu beantworten müssen noch weitere Studien durchgeführt werden.

---

**8. Literaturverzeichnis**

1. Aaslid R, Markwalder TM, Nornes H (1982) Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording a flow velocity in basal cerebral arteries. *J.Neurosurg.* 57:796-774
2. Aboitiz F, Garcia RV (1997) The evolutionary origin of the language areas in the human brain. A neuroanatomical perspective. *Brain* 115:1521-1541
3. Ackermann H, Wildgruber D, Grodd W (1997) Neuroradiologic activation studies of cerebral organization of language capacities. A review of the literature. *Fortschr Neurol Psychiatr.* 65:182-94
4. Amaducci L, Sorbi S, Albanese A, Gainotti G (1981) Choline acetyltransferase (ChAT) activity differs in human right and left temporal lobes. *Neurology* 31:799-805
5. Amunts K, Schleicher A, Bürgel U, Mohlberg H, Uylings HBM, Zilles K (1999) Brocas region revisited: Cytoarchitecture and intersubject variability. *J. Comp.Neurology* 412:319–341
6. Amunts K, Schleicher A, Ditterich A, Zilles K (2003) Broca's region: Cytoarchitectonic Asymmetry and Developmental Changes. *J. Comp.Neurology* 465:72–89
7. Amunts K, Axel Schleicher A, Karl Zilles K (2004) Outstanding language competence and cytoarchitecture in Brocas speech region *Brain and Language* 89:346–353
8. Ansaldo AI, Arguin M, Lecours AR. The contribution of the right cerebral hemisphere to the recovery from aphasia: a single longitudinal case study. *Brain Lang* 2002;82:206–222
9. Baas D, Aleman A, Kahn RS (2004) Lateralization of amygdala activation: a systematic review of functional neuroimaging studies. *Brain Research Reviews* 45:96–103



- 
10. Bakar M, Krishner HS, Wertz RT (1996) Crossed Aphasia. Functional brain imaging with PET or SPECT. *Arch.Neurol.* 53:1026-1032
  11. Bang J, Kunze-Mühl E, Loch EG, Müller Christiansen H, Rott HD, Zweifel HJ (1981) Gibt es Nebenwirkungen der Ultraschalldiagnostik? *Ultraschall* 2:50-52
  12. Berardelli A, Inghilleri M, Rothwell JC, Romeo S, Curra A, Gilio F, Modugno N, Manfredi M (1998) Facilitation of muscle evoked responses after repetitive cortical stimulation in man. *Exp.BrainRes.* 122:79-84
  13. Boroojerdi B, Prager A, Muellbacher W, Cohen LG (2000) Reduction of human visual cortex excitability using 1-Hz transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 54:1529-1531
  14. Broca, P. (1863) Remarques sur le siège, le diagnostic et la nature de l'aphémie. *Bull.Co.Anat.* 38, S. 379-385
  15. Cao Y, Vikingstad EM, George KP, Johnson AF, Welch KM (1999) Cortical language activation in stroke patients recovering from aphasia with functional MRI. *Stroke* 30:2331-2340
  16. Caplan LR, Brass LM, DeWitt LD, Adams RJ, Gomez C, Otis S, Wechsler LR, von Reutern GM (1990) Transcranial Doppler ultrasound: present status. *Neurology* 40:696-700
  17. Cappa SF, Perani D, Grassi F, Bressi S, Alberoni M, Franceschi M, Bettinardi V, Todde S, Fazio FA (1997) PET followup study of recovery after stroke in acute aphasics. *Brain Lang.* 56:55-67
  18. Cantalupo C, Hopkins WD (2001) Asymmetric Broca's area in great apes. *Nature* 414:505
  19. Campain R, Minckler J (1976) A note on the gross configuration of the human auditory cortex. *Brain Lang.* 3:318-323

- 
20. Chen R, Classen R, Gerloff C, Celnik P, Wassermann EM, Hallett M, Cohen LG (1997) Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 48:1398-1403.
  21. Clark JM, Skolnick BE, Gelfand R, Farber RE, Stierheim M, Stevens WC, Beck G Jr., Lambertsen CJ (1996) Relationship of <sup>133</sup>Xe cerebral blood flow to middle cerebral arterial flow velocity in men at rest. *J.Cereb.BloodFlowMetab.* 16:1255-1262
  22. Cupini LM, Mateis M, Troisi E, Sabbadini M, Bernardi G, Caltagirone C, Silvestrini M (1996) Bilateral simultaneous transcranial Doppler monitoring of flow velocity changes during visuospatial and verbal working memory tasks. *Brain* 119:1249-1253
  23. Dahl A, Lindegaard KF, Russel D, Nyberg Hansen R, Rootwelt K, Sorteberg W, Nornes H, (1992a) A comparison of transcranial Doppler and cerebral blood flow studies to assess cerebral vasoreactivity. *Stroke* 23:15-19
  24. Dahl A, Russel D, Nyberg Hansen R, Rootwelt K (1992b) A comparison of regional cerebral blood flow and middle cerebral artery blood flow velocities: simultaneous measurements in healthy subjects. *J.Cereb.BloodFlowMetab.* 12:1049-1054
  25. Davatzikos C, Bryan RN (2002) Morphometric analysis of cortical sulci using parametric ribbons: a study of the central sulcus. *J.Comput.Assist.Tomogr.* 26(2):298-307
  26. Deacon TW (2000) *The Symbolic Species: The Co-Evolution of Language and the Brain.* W. W. Norton & Company, New York London
  27. Deppe M, Knecht S, Papke K, Lohmann H, Fleischer H, Heindel W, Ringelstein EB, Henningsen H (2000) Assessment of hemispheric language lateralisation: A comparison between fMRI and fTCD. *J.Cereb.BloodFlowMetab.* 20:263-268
  28. Deppe M, Knecht S, Lohmann H, Ringelstein EB (2004a) A Method for the automated assesment of temporal characteristics of functional hemispheric lateralization by transcranial Doppler sonography. *J Neuroimaging* 14:226-230

- 
29. Deppe M, Ringelstein EB, Knecht S (2004b) The investigation of functional brain lateralization by transcranial Doppler sonography. *Neuroimage* 21:1124-1146
  30. Deppe M, Knecht S, Henningsen H, Ringelstein EB (1997) AVERAGE: a Windows program for automated analysis of event related cerebral blood flow. *J. Neurosci. Methods* 75:147-54
  31. Devlin JT, Raley J, Tunbridge E, Lanary K, Floyer-Lea A, Narain C, Cohen I, Behrens T, Jezzard P, Matthews PM, Moore DR (2003) Functional Asymmetry for Auditory Processing in Human Primary Auditory Cortex. *The Journal of Neuroscience* 23(37):11516 -11522
  32. DeWitt LD, Wechsler LR (1988) Transcranial Doppler. *Stroke* 19:915-921
  33. Doppler C (1842) Über das farbige Licht der Doppelsterne und einiger anderer Gestirne des Himmels. *Abhandl.Königl.Böm.Ges.Wiss.*
  34. Dräger B, Floel A, Deppe M, Lohmann H, Henningsen H, Knecht S (2000) Association and dissociation of language dominance and handedness-possible impact on recovery from aphasia. *J.Neurolinguist.* 13:279-282
  35. Dräger B, Breitenstein C, Lohmann H, Knecht S (2001) Language dominance is independent of task difficulty: a fTCD study. *NeuroImage* 13:524
  36. Dräger B, Breitenstein C, Helmke U, Kamping S, Knecht S (2004) Specific and nonspecific effects of transcranial magnetic stimulation on picture-word verification. *Eur.J.Neurosci.* 20:1681-1687
  37. Droste DW, Harders AG, Rastogi E (1989) A transcranial Doppler study of blood flow velocity in the middlecerebral arteries performed at rest and during mental activities. *Stroke* 20:1005-1011
  38. Droste DW, Harders A, Liberti G (1996) Bolateral simultaneous transcranial Doppler monitoring during the performance of a verbal fluency task and face recognition task. *J.Psychophysiol.* 10:303-309
  39. Eden A (1984) Doppler techniques and neurosurgery. *Neurosurg.Rev.* 7:193-197

- 
40. Epstein CM, Woodard JL, Stringer AY, Bakay RA, Henry TR, Pennell PB, Litt B (2000) Repetitive transcranial magnetic stimulation does not replicate the Wada test. *Neurology* 55:1025-1027
  41. Falzi G, Perrone P, Vignolo LA (1982) Right-left asymmetry in anterior speech region. *Arch.Neurol.* 39:239-240
  42. Flitman SS, Grafman J, Wassermann EM, Cooper V, O'Grady J, Pascual-Leone A, Hallett M (1998) Linguistic processing during repetitive transcranial magnetic stimulation. *Neurology.* 50:175-181.
  43. Foundas AL, Leonard CM, Gilmore RL, Fenell EB, Heilmann KM, (1996) Pars triangularis asymmetry and language dominance. *Proc.Natl. Acad.Sci.U.S.A.* 93:719-722
  44. Foundas AL, Faulhaber JR, Kulynych JJ, Browning C A, Weinberger DR (1999) Hemispheric and sex-linked differences in Sylvian fissure morphology: A quantitative approach using volumetric magnetic resonance imaging. *Neuropsychiatry Neuropsychol.Behav. Neurol.* 12:1-10
  45. Friston KJ, Price CJ, Fletcher P, Moore C, Frackowiak RS, Dolan RJ (1996) The trouble with cognitive subtraction. *Neuroimage* 4:97-104
  46. Galaburda AM, Aboitiz F, Rosen GD, Sherman GF (1986) Histological asymmetry in the primary visual cortex of the rat: implications for mechanisms of cerebral asymmetry. *Cortex* 22:151-160
  47. George MS, Wassermann EM, Post RM (1996) Transcranial magnetic stimulation: a neuropsychiatric tool for the 21st century. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 8:373-382
  48. Geschwind N, Levitzky W (1968) Human brain: left-right asymmetries in temporal speech region. *Science* 161:186-187
  49. Glick SD, Ross DA, Hough LB (1982) Lateral asymmetry of neurotransmitters in human brain. *Brain.Res.* 234:53-63

- 
50. Golestani N, Paus T, Zatorre RJ (2002) Anatomical Correlates of Learning Novel Speech Sounds *Neuron* 35:997–1010
  51. Grafman J, Pascual Leone A, Alway D, Nichelli P, Gomez Tortosa E, Hallett M (1994) Induction of a recall deficit by rapid-rate transcranial magnetic stimulation. *Neuroreport* 5:1157–1160
  52. Grafman J, Wassermann E (1999) Transcranial magnetic stimulation can measure and modulate learning and memory. *Neuropsychologia*. 37:159-67
  53. Haaland KY, Prestopnik JL, Knight RT, Lee RR (2004) Hemispheric asymmetries for kinematic and positional aspects of reaching. *Brain* 127:1145-1158
  54. Habib M, Joannette Y, Ali Cherif A, Poncet M (1983) Crossed aphasia in dextrals: a case report with special reference to site of lesion. *Neuropsychologia*. 21:413-418
  55. Habib M, Robichon F, Le´vrier O, Khalil R, Salamon G (1995) Diverging asymmetries of temporo-parietal cortical areas: A reappraisal of Geschwind/Galaburda theory. *Brain Lang.* 48:238–258
  56. Hallett M, Wassermann EM, Pascual-Leone A, Valls-Sole J (1999) Repetitive transcranial magnetic stimulation. *The International Federation of Clinical Neurophysiology. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. Suppl.* 52:105–113
  57. Harders AG, Laborde G, Droste DW, Rastogi E, Kelley RE, Chang JY, Suzuki S, Levin BE, Reyes Iglesias Y (1993) Brain activity and blood flow velocity changes: a transcranial Doppler study Selective increase in the right hemisphere transcranial Doppler velocity during a spatial task. *Int.J.Neurosci.* 29:45-52
  58. Hartje W, Ringelstein EB, Kistingner B, Fabianek D, Willmes K (1994) Transcranial Doppler ultrasonic assessment of middle cerebral artery blood flow velocity changes during verbal and visuospatial cognitive tasks. *Neuropsychologia* 32:1443-1452
  59. Hasagawa M, Tatsuno M, Houdou S, Takashima S, Okuyama K (1991) Continuous comparison of cerebral blood flow velocity and volume on hypoxia, *Brain.Dev.* 13:433-437

- 
60. Heiss WD, Karbe H, Weber-Luxenburger G, Herholz K, Kessler J, Pietrzyk U, Pawlik G (1997) Speech-induced cerebral metabolic activation reflects recovery from aphasia. *J Neurol. Sci.* 145:213–217
  61. Hilgetag CC, Theoret H, Pascual-Leone A (2001) Enhanced visual spatial attention ipsilateral to rTMS-induced 'virtual lesions' of human parietal cortex. *Nat. Neurosci.* 4:953–957
  62. Hindson DA, Westmoreland DE, Carroll WA, Bodmer BA (1984) Persistent Broca's aphasia after right cerebral infarction in a right-hander. *Neurology* 34:363-367
  63. Huber W, Poeck K, Springer L (1991) *Sprachstörungen*. Trias, Stuttgart
  64. Huber W, Poeck K, Willmes K (1984) The Aachen Aphasia Test. *Adv. Neurol.* 42:291-303
  65. Huber W, Poeck K, Weniger D (1989) Aphasie in: K. Poeck (Hrsg.) *Klinische Neuropsychologie*. Thieme Stuttgart, 89-132
  66. von Humboldt W (1836) *Über die Verschiedenheit des menschlichen Sprachbaus*. Dummler, Bonn
  67. Jacobs B, Schall M, Prather M, Kapler E, Driscoll, L, Baca S, Jacobs J, Ford K, Wainwright M, Trembl M (2001) Regional dendritic and spine variation in human cerebral cortex: a quantitative golgi study. *Cerebral Cortex* 11:558-571
  68. Jasper HH (1958) The ten-twenty electrode system of the international federation. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 10: 371-375.
  69. Jenkins J, Shajahan PM, Lappin JM, Ebmeier KP (2002) Right and left prefrontal transcranial magnetic stimulation at 1 Hz does not affect mood in healthy volunteers. *BMC Psychiatry*, 2, 1.
  70. Jennum P, Friberg L, Fuglsang Frederiksen A, Dam M (1994) Speech localization using repetitive transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 44: 269-273
  71. Kapur N. (1996) Paradoxical functional facilitation in brain-behavior research: A critical review. *Brain* 119:1775–1790

- 
72. Karbe H, Thiel A, Weber-Luxenburger, Kessler J, Herholz K, Heiss WD (1998a) Reorganization of the cerebral cortex in post-stroke aphasia studied with positron emission tomography. *Neurology* 50:321
  73. Karbe H, Herholz K, Weber-Luxenburger G, Ghaemi M, Heiss WD (1998b) Cerebral Networks and Functional Brain Asymmetry: Evidence from Regional Metabolic Changes during Word Repetition. *Brain and Language* 63:108-121
  74. Kelley RE, Chang JY, Scheinmann NJ, Levin BE, Duncan RC, Lee SC (1992) Transcranial Doppler assessment of cerebral flow velocity during cognitive tasks [see comments]. *Stroke* 23:9-14
  75. Kelley RE, Chang JY, Suzuki S, Levin BE, Reyes Iglesias Y (1993) Selective increase in the right hemisphere transcranial Doppler velocity during a spatial task. *Cortex* 29:45-52
  76. Kimura D (1973) The asymmetry of the human brain. *Sci. Am.* 228:70-78
  77. Kimura D (1983) Speech representation in an unbiased sample of left-handers. *Hum. Neurobiol.* 2:147-154
  78. Klingelhofer J, Dander D, Holzgraefe M, Bischoff C, Conrad B (1991) Cerebral vasospasm evaluated by transcranial Doppler ultrasonography at different intracranial pressures. *J. Neurosurg.* 75:752-758
  79. Knecht S, Henningsen H, Deppe M, Huber T, Ebner A, Ringelstein EB (1996) Successive activation of both cerebral hemispheres during cued word generation. *Neuroreport* 7:820-824
  80. Knecht S, Deppe M, Bäcker M, Ringelstein EB, Henningsen H (1997a) Regional cerebral blood flow increases during preparation for and processing of sensory stimuli. *Exp. Brain Res.* 116:309-314
  81. Knecht S, Deppe M, Ebner A, Henningsen H, Huber T, Jokeit H, Ringelstein EB (1998a) Noninvasive determination of hemispheric language dominance using functional transcranial Doppler sonography: A comparison with the Wada test. *Stroke* 29:82-86

- 
82. Knecht S, Deppe M, Ringelstein EB, Wirtz M, Lohmann H, Drager B, Huber T, Henningsen H (1998b) Reproducibility of functional transcranial Doppler sonography in determining hemispheric language lateralisation. *Stroke* 29:1155-9
  83. Knecht S, Floel A, Drager B, Breitenstein C, Sommer J, Henningsen H, Ringelstein EB, Pascual-Leone A (2002) Degree of language lateralization determines susceptibility to unilateral brain lesions. *Nat.Neurosci.* 5:695-699
  84. Kosslyn SM, Pascual-Leone A, Felician O, Camposano S, Keenan JP, Thompson WL, Ganis G, Sukel KE, Alpert NM (1999) The role of area 17 in visual imagery: convergent evidence from PET and rTMS. *Science* 284:167-170
  85. Krings T, Buchbinder BR, Butler WE, Chiappa KH, Jiang HJ, Rosen BR, Cosgrove GR (1997) Stereotactic transcranial magnetic stimulation: correlation with direct electrical cortical stimulation. *Neurosurgery* 41:1319-25
  86. Larsen FS, Olsen KS, Hansen BA, Paulson OB, Knudsen GM (1994) Transcranial Doppler is valid for determination of the lower limit of cerebral blood flow autoregulation. *Stroke* 25:1985-1988
  87. Lindegaard KF, Lundar T, Wiberg J, Sjoberg D, Aaslid R, Nornes H, Muller HR, Casty M (1987) Variations in the middle cerebral artery blood flow investigated with noninvasive transcranial blood velocity measurements [Flow index of transcranial Doppler sonography]. *Stroke* 8:268-270
  88. Lohmann H, Deppe M, Jansen A, Schwindt W, Knecht S (2004) Task repetition can affect functional magnetic imaging-based measures of language lateralization and lead to pseudoincreases in bilaterality. *J Cereb Blood Flow Metab.* 24:179-186
  89. Lohring DW, Murro AM, Meador KJ, Lee GP, Gratton CA, Nichols ME, Gallagher BB, King DW, Smith JR (1993) Wada memory testing and hippocampal volume measurements in the evaluation for temporal lobectomy [see comments]. *Neurology* 43:1789-1793



- 
90. Machii K, Cohen D, Ramos-Estebanez C, Pascual-Leone A. (2006) Safety of rTMS to non-motor cortical areas in healthy participants and patients. *Clin Neurophysiol.* 117:455-71
  91. MacWhinney (1998) Models of the emergence of language: *Annu.Rev.Psychol.* 49:199-227
  92. Maeda F, Keenan JP, Tormos JM, Topka H, Pascual-Leone A (2000) Modulation of corticospinal excitability by repetitive transcranial magnetic stimulation. *Clin.Neurophysiol.* 111:800–805
  93. Markus H, Boland M (1992) „Cognitive activity“ monitored by non-invasive measurement of cerebral blood flow velocity and its application to the investigation of cerebral dominance. *Cortex* 28:575-581
  94. Martin PI, Naeser MA, Theoret H, Maria-Tormos J, Nicholas M, Kurland J, Fregni F, Seekins H, Doron KW, Pascual-Leone (2004) Transcranial Magnetic Stimulation as a Complementary Treatment for Aphasia. *Semin Speech Lang.* 25:181-191
  95. McConnell KA, Nahas Z, Shastri A, Lorberbaum JP, Kozel FA, Bohning DE, George MS (2001) The transcranial magnetic stimulation motor threshold depends on the distance from coil to underlying cortex: a replication in healthy adults comparing two methods of assessing the distance to cortex. *Biol. Psychiatry* 49:454–459
  96. Michelucci R, Valzania F, Passarelli D, Santangelo M, Rizzi R, Buzzi AM, Tempestini A, Tassinari CA (1994) Rapid-rate transcranial magnetic stimulation and hemispheric language dominance: Usefulness and safety in epilepsy. *Neurology* 44:1697–1700
  97. Mimura M, Kato M, Kato M, Sano Y, Kojima T, Naeser M, Kashima H (1998) Prospective and retrospective studies of recovery in aphasia. Changes in cerebral blood flow and language functions. *Brain* 121:2083–2094
  98. Miura K, Nakamura Y, Miura F, Yamada I, Takahashi M, Yoshikawa A, Mizobata T (1999) Functional magnetic resonance imaging to word generation task in a patient with Broca's aphasia. *J Neurol.* 246:939–942

- 
99. Moffat SD, Hampson E, Lee DH (1998) Morphology of the planum temporale and corpus callosum in left handers with evidence of left and right hemisphere speech representation. *Brain* 121:2369-2379
  100. Mottaghy FM, Hungs M, Brugmann M et al. (1999) Facilitation of picture naming after repetitive transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 53: 1806-1812.
  101. Musso M, Weiller C, Kiebel S, Muller SP, Bulau P, Rijntjes M (1999) Training-induced brain plasticity in aphasia. *Brain* 122:1781-1790
  102. Murphy GM Jr (1985) Volumetric asymmetry in the human striate cortex. *Exp Neurol*. 88:288-302
  103. Naeser MA, Martin PI, Nicholas M, Baker EH, Seekins H, Kobayashi M, Theoret H, Fregni F, Maria-Tormos J, Kurland J, Doron KW, Pascual-Leone A (2005a) Improved picture naming in chronic aphasia after TMS to part of right broca's area, an open-protocol study. *Brain and Language* 93:95-105
  104. Naeser MA, Martin PI, Nicholas M, Baker EH, Seekins H, Helm-Estabrooks N, Cayer-Meade C, Kobayashi M, Theoret H, Fregni F, Maria-Tormos J, Kurland J, Doron KW, Pascual-Leone A (2005b) Improved naming after TMS treatments in a chronic, global aphasia patient – case report. *Neurocase* 11:182-193
  105. Nejemanze PC, Gomez CR, Horenstein S (1992) Cerebral lateralisation and color perception: A transcranial Doppler study. *Cortex* 28:69-75
  106. Newell DW, Aaslid R, Lam A, Mayberg TS, Winn HR (1994) Comparison of flow and velocity during dynamic autoregulation tests in humans. *Stroke* 25:793-797
  107. Norris JW (1990) Does transcranial doppler have any clinical value? *Neurology* 40:329-331
  108. Oke A, Keller R, Mefford I, Adams RN (1978) Lateralization of norepinephrine in human thalamus. *Science* 200:1411-1413
  109. Oldfield R.C. (1971) The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 9:97-113

- 
110. Pardo JV, Fox PT, Raichle ME (1991) Localisation of a human system for sustained attention by positron emission tomography. *Nature* 349:61-63
  111. Pascual-Leone A, Gates JR, Dhuna A (1991) Induction of speech arrest and counting errors with rapid-rate transcranial magnetic stimulation [see comments]. *Neurology* 41:697-702.
  112. Pascual Leone A, Rubio B, Pallardo F, Catala MD (1996) Rapid-rate transcranial magnetic stimulation of left dorsolateral prefrontal cortex in drug-resistant depression. *Lancet* 348:233-237
  113. Pascual-Leone A, Tormos JM, Keenan J, Tarazona F, Canete C, Catala MD (1998) Study and modulation of human cortical excitability with transcranial magnetic stimulation. *J.Clin.Neurophysiol.* 15:333-343
  114. Penhune VB, Zatorre RJ, MacDonald JD, Evans AC (1996) Interhemispheric anatomical differences in human primary auditory cortex: Probabilistic mapping and volume measurement from magnetic resonance scans. *Cereb.Cortex* 6:661-672
  115. Pinker S (1994) *The Language Instinct*. William Morrow & Company, New York
  116. Price CJ, Friston KJ (1997) Cognitive conjunction: a new approach to brain activation experiments. *Neuroimage* 5:261-70
  117. Price CJ, Friston KJ (1999) Scanning patients with tasks they can perform. *Hum Brain Mapp.* 8:102-108
  118. Pujol J, López-Sala A, Deus J, Cardoner N, Sebastián-Gallés N, Conesa G, Capdevila A (2002) The Lateral Asymmetry of the Human Brain Studied by Volumetric Magnetic Resonance Imaging. *NeuroImage* 17:670-679
  119. Ries F, Gass S (1996) Aktuelle Entwicklung in der zerebrovaskulären Ultraschalluntersuchung. *Akt.Neurologie* 23:135-145
  120. Rihs F, Gutbrod K, Gutbrod B, SteigerHJ, Sturzenegger M, Mattle H (1995) Determination of cognitive hemispheric dominance by „Stereo“ transcranial Doppler sonography. *Stroke* 26:70-73

- 
121. Ringelstein EB, (1989) Continuous-Wave –Doppler Sonography of the Extracranial Brain-Supplying Arteries. In: Noninvasive Imaging of Cerebrovascular Disease. Alan R. Liss, Inc. pp 27-48
  122. Rosen HJ, Petersen SE, Linenweber MR, Snyder AZ, White DA, Chapman L, Dromerick AW, Fiez JA, Corbetta MD (2000) Neural correlates of recovery from aphasia after damage to left inferior frontal cortex. *Neurology* 55:1883–1894
  123. Rothwell JC, Thompson PD, Day BL, Boyd S, Marsden CD (1991) Stimulation of the human cortex through the scalp. *Exp. Physiol.* 76:159-200
  124. Rubens AB, Mahowald MW, Hutton JT (1976) Asymmetry of the lateral (sylvian) fissure in man. *Neurology* 26:620-624
  125. Scheibel AB, Fried I, Paul M (1985) Differentiating characteristics of the Human speech cortex: a quantitative Golgi study. In: Benson DF, Zaidel E (eds.) *The dual brain*. Guilford press, New York, 341-372
  126. Schonfeldt-Lecuona C, Thielscher A, Freudenmann RW, Kron M, Spitzer M, Herwig U (2005) Accuracy of stereotactic positioning of transcranial magnetic stimulation. *Brain Topogr.* 17:253-9
  127. Siebner HR, Peller M, Willloch F, Minoshima S, Boecker H, Auer C, Drzezga A, Conrad B, Bartenstein P (2000) Lasting cortical activation after repetitive TMS of the motor cortex: a glucose metabolic study. *Neurology* 54:956–963
  128. Siebner HR, Peller M, Minoshima S, Boecker H, Auer C, Drzezga A (2001) Activation of frontal premotor areas during suprathreshold transcranial magnetic stimulation of the left primary sensorimotor cortex: a glucose metabolic study. *Human Brain Mapping* 12:157–167
  129. Sommer J, Steinstrater O, Breitenstein C, Jansen A, Konrad C, Deppe M, Foerster AF, Ringelstein EB, Knecht S (2003) Interindividual variability in the cortex-to-scalp distance. *Neuroimage* 19:47

- 
130. Sommer J, Jansen A, Dräger B, Steinsträter O, Breitenstein C, Deppe M, Knecht S (2006) Transcranial magnetic stimulation - a sandwich coil design for a better sham. *Clinical Neurophysiology* 117:440-446
131. Soros P, Knecht S, Imai T, Gurtler S, Lutkenhoner B, Ringelstein EB, Henningsen H (1999) Cortical asymmetries of the human somatosensory hand representation in right- and left-handers. *Neurosci.Lett.* 89-92
132. Sparing R, Mottaghy FM, Hungs M, Brüggmann M, Foltys H, Huber W, Töpper R (2001) Repetitive transcranial magnetic stimulation effects on language function depend on the stimulation parameters. *J.Clin.Neurophysiol.* 18:326-330
133. Steinmetz H, Volkmann J, Jancke L, Freund HJ (1991) Anatomical left-right asymmetry of language-related temporal cortex is different in left- and right-handers. *Ann.Neurol.* 29:315-319
134. Stewart L, Walsh V, Frith U, Rothwell JC (2001) TMS produces two dissociable types of speech disruption. *Neuroimage* 13:472-478
135. Strauss E, Fitz C (1980) Occipital horn asymmetry in children. *Ann.Neurol.* 18:437-439
136. Töpper R, Mottaghy FM, Brüggmann M, Noth J, Huber W (1998) Facilitation of picture naming by focal transcranial magnetic stimulation of Wernicke's area. *Exp.BrainRes.* 121:371- 8.
137. Toga AW, Thompson PM (2003) Mapping brain asymmetry. *Nat Rev Neurosci.* 4:37-48
138. Toosy AT, Werring DJ, Plant GT, Bullmore ET, Miller DH, Thompson AJ (2001) Asymmetrical Activation of Human Visual Cortex Demonstrated by Functional MRI with Monocular Stimulation *NeuroImage* 14:632-641

- 
139. Ueno S, Tashiro T, Harada K (1988) Localized stimulation of neural tissues in the brain by means of a paired configuration of time-varying magnetic fields. *J.Appl.Phys.* 64: 5862–5864.
140. Ungersbrock K, Tenckhoff D, Heimann A, Wagner W, Kempfski OS (1995) Transcranial Doppler and cortical microcirculation at increased intracranial pressure and during the Cushing response: an experimental study on rabbits. *Neurosurgery* 36:147-156
141. Uylings HBM, Malofeeva LI, Bogolepova IN, Amunts K, Zilles K (1999). Broca's language area from a neuroanatomical and developmental perspective. P. Hagoort & C. Brown (Eds.), Oxford: Oxford University Press. *Neurocognition of language processing* (pp. 319–336)
142. Warburton E, Price CJ, Swinburn K, Wise RJ (1999) Mechanisms of recovery from aphasia: evidence from positron emission tomography studies. *J Neurol Neurosurg. Psychiatry* 66:155–161
143. Wassermann EM, Wedegaertner FR, Ziemann U, George MS, Chen R (1998) Crossed reduction of human motor cortex excitability by 1-Hz transcranial magnetic stimulation. *Neurosci Lett.* 250:141–144
144. Wada JA, Clark R, Hamm A (1975) Cerebralhemispheric asymmetry in humans: cortical speech zones in 100 adults and infant brains. *Arch.Neurol.* 32:239-246
145. Weiller C, Isensee C, Rijntnes M, Huber W, Muller S, Bier D, Dutschka K, Woods RP, Noth J, Diener HC (1995) Recovery from Wernicke's aphasia: a positron emission tomographic study. *Ann. Neurol.* 37:723–732
146. Yahagi S, Kasai T (1999) Motor evoked potentials by motor imagery reveal a functional asymmetry of cortical motor control of left- and right-handed human subjects. *Neurosci.Lett.* 276:185-188

## **9. Lebenslauf**

---

## **10. Danksagung**

Ich danke meinem Doktorvater Prof. Dr med. S Knecht, Oberarzt der Klinik und Poliklinik für Neurologie der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster für die Überlassung dieser Arbeit.

Ich habe durch Frau Dr. med B. Stubbe-Dräger, Assistenzärztin der Klinik und Poliklinik für Neurologie der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster eine hervorragende Betreuung und freundschaftliche Unterstützung meiner Arbeit erfahren. Frau Dr. med. Stubbe-Dräger hat mich in alle zur Durchführung dieser Arbeit wichtigen Techniken eingewiesen und förderte mich wissenschaftlich.

Für die sehr guten Rahmenbedingungen in denen diese Arbeit durchgeführt wurde, gilt Herrn Universitätsprofessor Dr. med. E. B. Ringelstein, Direktor der Klinik und Poliklinik für Neurologie der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster, mein herzlicher Dank.

Meiner Mutter, meiner Schwester und einem langjährigen Freund und Förderer, der mich früh an wissenschaftliche Fragen heranführte, danke ich für die Unterstützung in Form eines großen Interesses und eines allzeit offenen Gehörs. Außerdem danke ich ihnen für die ausdauernde Diskussionsbereitschaft.

All diesen Dank möchte ich auch meiner Partnerin Annika Kutscha aussprechen, welche mich nicht zuletzt durch Ihre kritische Korrektur und Anmerkungen unterstützte.

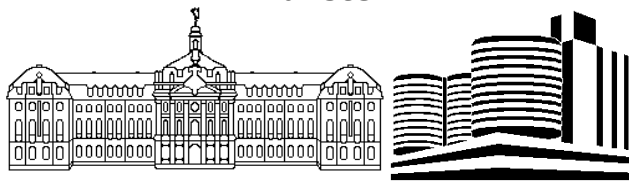
Mein besonderer Dank gilt den 20 Probanden, ohne deren Teilnahme die Durchführung dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre.



## 11. Anhang

### 11.1 Aufklärungsbogen

**Westfälische  
Wilhelms-Universität  
Münster**



**Klinik und Poliklinik für Neurologie  
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. E. Bernd Ringelstein**

### **Aufklärungsbogen**

zur Teilnahme an der Studie  
*„Magnetpuls-Stimulation zur Sprachtherapie - die Variabilität der  
Sprachorganisation“*

*Liebe Probandin, lieber Proband*

dank moderner neurologischer Therapien überleben immer mehr Patienten einen Schlaganfall. Von allen Folgen eines Schlaganfalls ist die Aphasie für den Patienten, seine Familie und die Gesellschaft die schwerwiegendste. Die therapeutischen Ansätze, wie Sprach- oder Pharmako

therapie, sind nicht nur langwierig, sondern oft nur von geringen Erfolg. Daher werden zur Zeit intensiv neue Therapiemöglichkeiten geprüft. Einen neuen Therapieansatz stellt die repetitive transkranielle magnetische Stimulation (rTMS) dar, mit der kortikale Erregbarkeit und Funktionen geringgradig verändert werden können. In Untersuchungen an gesunden Personen haben wir festgestellt, dass sich durch eine Magnetpuls-Stimulation über bestimmten Gehirnregionen die Leistungen

in sprachlichen Aufgaben beeinflussen lassen. Um die rTMS in der Aphasiotherapie gezielt einsetzen zu können, wollen wir vorher folgende Fragen beantworten:

- 1) Wo muss mit rTMS stimuliert werden, um einen maximalen Effekt zu erreichen?
- 2) Wie lange hält der Effekt der rTMS an?

#### *Was ist „Magnetpuls-Stimulation“?*

Bei der Magnetpuls-Stimulation handelt es sich um eine Technik, die es ermöglicht, weitgehend schmerzlos im Gehirn einen Stromfluss zu erzeugen. Über den Kopf des Patienten wird eine aus Kupferdraht bestehende und in Plastik eingefasste Spule gehalten. Diese sieht aus wie ein großer Löffel.

Durch diese Spule wird ein Strom geschickt. Dadurch wird ein magnetisches Feld erzeugt, das die Kopfhaut und den knöchernen Schädel durchdringen kann und dann seinerseits einen elektrischen Strom im Gehirn erzeugt. Wenn der Strom durch die Spule fließt, entsteht ein klickendes Geräusch, aber weder das magnetische Feld noch der induzierte Strom sind schmerzhaft. Allerdings kann ein unangenehmes Gefühl an der Kopfhaut entstehen, wenn sich durch die Magnetstimulation die Kopfhautmuskeln an der betreffenden Stelle kurz zusammenziehen.

#### *Was für Nebenwirkungen sind durch die Magnetpuls-Stimulation zu befürchten?*

Die nicht-repetitive Magnetpuls-Stimulation, bei der jeweils einzelne, mehrere Sekunden voneinander getrennte Pulse gegeben werden, wird seit über 10 Jahren routinemäßig in der klinischen Praxis angewandt.

In unserer Untersuchung wollen wir nicht einzelne Pulse, sondern schnell aufeinanderfolgende Pulse verwenden. Dies Verfahren wird als repetitive Magnetpuls-Stimulation bezeichnet. Wir verwenden den Ansatz, um

systematisch die Spracherholung zu verbessern. Dabei bestünde bei sehr hohen Reizstärken und schnellen Wiederholungssequenzen die Gefahr, einen epileptischen Anfall auszulösen. Deshalb wurden anhand bereits durchgeführter Studien Sicherheitsrichtlinien erarbeitet bezüglich der zulässigen Reizstärke und Reizdauer. Bei Einhaltung dieser Richtlinien ist es noch niemals zu einem epileptischen Anfall oder anderen Komplikationen gekommen. Um dennoch nicht auszuschließende Risiken zu minimieren, wird die Untersuchung in Erreichbarkeit erfahrener Ärzte in einem Labor der neurologischen Klinik stattfinden. Um ein mögliches Risiko für das Gehör auszuschließen, tragen sowohl Probanden als auch Untersucher Ohrstöpsel.

Bei den von uns verwandten Reizstärken ist es bei einzelnen Personen zu geringen Schmerzen im Bereich der Kopfhaut, über der stimuliert wurde, gekommen. Auch Kopfschmerzen nach Art des Spannungskopfschmerzes wurden beschrieben. Diese verschwanden nach Einnahme eines milden Schmerzmittels wie Aspirin oder Paracetamol in jedem Fall.

Untersuchungen von Gedächtnisleistungen und Reaktionszeiten jeweils vor und nach der transkraniellen Magnetstimulation zeigten keine nachteiligen Veränderungen durch die Magnetpuls-Stimulation.

*Was muss unbedingt vor der Untersuchung beachtet werden?*

Bei bestimmten Patienten besteht theoretisch ein erhöhtes Risiko, durch die Magnetpuls-Stimulation unerwünschte Effekte auszulösen: Von der Untersuchung ausgeschlossen sind daher Personen mit Krampfanfällen oder metallischen oder magnetischen Gegenständen im Kopfbereich. Auch bei einem Herzschrittmacher darf eine Teilnahme nicht erfolgen.

Um Personen mit erhöhtem Risiko von der Untersuchung auszuschließen, möchten wir Sie bitten, den beiliegenden Fragebogen sorgfältig auszufüllen.

---

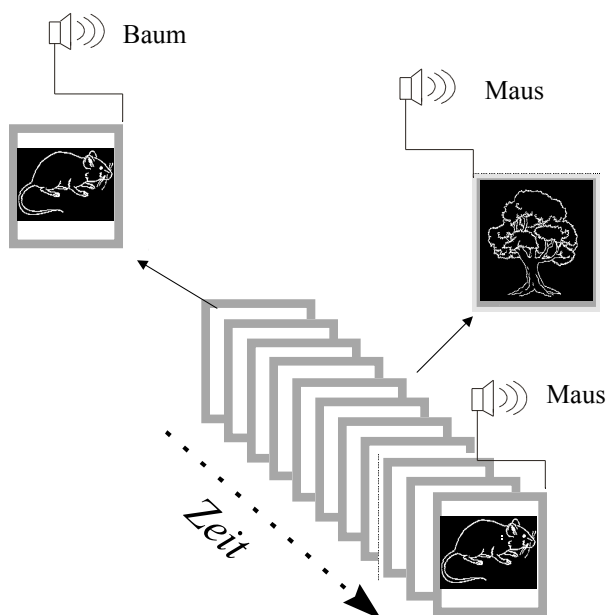
Vor der Untersuchung mit Magnetpuls-Stimulation sollten Uhr, Brille, Ohringe, Gürtelschnallen und andere Metallteile an der Kleidung bzw. in Hosentaschen (Geldmünzen, Schlüssel, Kugelschreiber, Haarspangen) abgelegt werden. Scheckkarten mit Magnetstreifen können bei der Untersuchung gelöscht werden, daher bitte auch diese ablegen.

Für eventuell durch die Teilnahme an der Studie verursachte gesundheitliche Schäden ist für Sie eine Versicherung abgeschlossen worden. Die Versicherungsbedingungen wurden Ihnen zusammen mit dem Aufklärungsbogen und dem Fragebogen ausgehändigt. Bitte lesen Sie die Versicherungsbedingungen sorgfältig durch und bestätigen Ihr Einverständnis durch Ihre Unterschrift. Falls Sie Fragen haben, wenden Sie sich bitte vorher an den untersuchenden Arzt.

*Wie sieht der Versuchsablauf aus?*

Für die Untersuchung sitzen Sie in einem bequemen Stuhl vor einem Computerbildschirm. Auf diesem Bildschirm werden Ihnen Bilder von Gegenständen des täglichen Lebens gezeigt, wie Früchte oder Tiere. Zu jedem Bild werden Sie aus einem Lautsprecher ein Wort hören. Sie sollen dann entscheiden, ob dieses Wort das Bild korrekt benennt oder nicht.

Beispiel:



Diese Aufgabe wird mehrmals durchgeführt, bis sich keine Verbesserungen in der Reaktionszeit und Fehlerhäufigkeit feststellen lassen.

Dann beginnt die eigentliche Untersuchung: Die Wort-Bild-Aufgabe wird erneut mit insgesamt dreimal 20 Bildpaaren durchgeführt. Im Anschluss daran wird mit der Magnetpuls-Stimulation über 2 Sekunden lang stimuliert in einer Frequenz und Intensität, die die Erregbarkeit des Gehirns verändert.

Direkt danach wird die Bild-Wort-Aufgabe erneut durchgeführt. Dieses wird für einen Punkt dreimal wiederholt. Insgesamt werden an zwei verschiedenen Tagen 18 Punkte stimuliert.

Als nicht-sprachliche Kontrollaufgabe möchte wir Sie bitten eine Aufgabe durchzuführen bei der Sie einen grünen Bildschirm als korrekt und einen roten Bildschirm als inkorrekt identifizieren. Auch diese Aufgabe wird zuerst überlernt und dann nach rTMS wiederholt. Hierbei werden 8 verschiedene Punkte stimuliert.

Wir messen, wie stark sich die Fehlerzahl und die Reaktionszeiten nach der Magnetpuls-Stimulation verändern.

Wenn wir den Punkt des maximalen Effektes gefunden haben, möchten wir Sie bitten an einem weiteren Termin erneut die Bild-Wort-Aufgabe durchzuführen zum einen nach rTMS für 2 Sek. und noch einmal nach rTMS für 10 Minuten. Die Reaktionszeiten sollen dann so lange erhoben werden bis sie nach einmaliger Stimulation nicht mehr verändert sind.

*Die Teilnahme an der Untersuchung ist freiwillig.*

*Die Zusage kann jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne nachteilige Folgen zurückgezogen werden.*

*Die ärztliche Schweigepflicht wird gewahrt. Die Bestimmungen des Datenschutzes werden eingehalten.*

*Vielen Dank für Ihre freundliche Mitarbeit!*

Fragen und Kommentare:

---

-----  
-----

-----  
-----

-----  
-----

-----  
-----

Ich,

\_\_\_\_\_, geb. am

\_\_\_\_\_

bin von Frau/Herrn \_\_\_\_\_ über Wesen, Bedeutung und Tragweite der oben beschriebenen Untersuchung im Rahmen der Studie zum Thema " *Magnetpuls-Stimulation zur Sprachtherapie - die Variabilität der Sprachorganisation* " aufgeklärt worden.

Ich habe ein Exemplar des Aufklärungsformulars zum Mitnehmen erhalten.

Die Versicherungsbedingungen der Versicherung sind mir ausgehändigt worden. Ich werde sie sorgfältig durchlesen und die darin enthaltenen Obliegenheiten beachten.

Die ärztliche Schweigepflicht über alle erhobenen Daten bleibt gewahrt. Veröffentlichungen der in der Studie erhobenen Daten erfolgen ausschließlich anonymisiert.

---

Ich erkläre mich mit der Teilnahme an der Studie zum Thema "*Magnetpuls-Stimulation zur Sprachtherapie - die Variabilität der Sprachorganisation*" einverstanden.

Ort/ Datum

---

Unterschrift des Patienten

---

Ort/ Datum

---

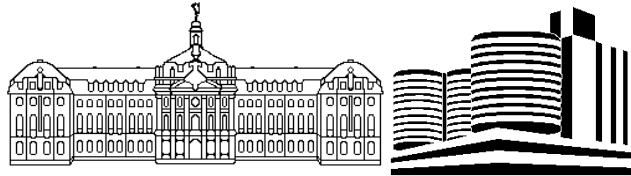
Unterschrift des Untersuchers

---



## 11.2 Fragebogen

**Westfälische  
Wilhelms-Universität  
Münster**



**Klinik und Poliklinik für Neurologie**  
**Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. E. Bernd Ringelstein**

*Studie zur Magnetischen Stimulation von Spracharealen und  
Spracherholung nach Schlaganfall - die Variabilität der  
Sprachorganisation*

### Fragebogen

*Bitte lesen Sie folgende Fragen sorgfältig durch. Wenn Sie bei einer Frage weitere Erklärungen benötigen oder Ihnen etwas unklar erscheint, sprechen Sie bitte den Versuchsleiter an.*

1) Ist bei Ihnen je eine Operation des Kopfes durchgeführt worden?

Ja                      Nein

2) Haben Sie Metall irgendwo im Kopfbereich (außer im Mund)?

Dies beinhaltet z. B. Splitter, oder Schrauben und Clips nach chirurgischen Eingriffen.

Ja                      Nein

3) Haben Sie einen Herzschrittmacher?

Ja                      Nein

4) Haben Sie eine implantierte Medikamentenpumpe?

Ja                                  Nein

5) Ist bei Ihnen eine Herzerkrankung bekannt?

Ja                                  Nein

6) Haben Sie je eine Kopfverletzung erlitten?

Ja                                  Nein

Wenn ja, welcher Art?

7) Ist bei Ihnen jemals ein Tumor im Kopf bekannt geworden?

Ja                                  Nein

8) Haben Sie jemals Anfälle gehabt oder ist bei Ihnen eine Fallsucht (Epilepsie) bekannt ?

Ja                                  Nein

9) Ist Ihnen bekannt, dass in Ihrer Familie jemand eine Fallsucht (Epilepsie) hat oder hatte?

Ja                                  Nein

10) Nehmen Sie zur Zeit Medikamente ein?

Ja                                  Nein

Wenn ja, welche?

11) Bei Frauen: Sind sie zur Zeit schwanger, oder besteht die Möglichkeit einer Schwangerschaft?

Ja                                  Nein

### 11.3 Protokoll

<b>Datum:</b>	<b>Uhrzeit:</b>
<b>Versuchsname:</b>	<b>Bemerkungen:</b>

(vorstehende Kästen nicht vom Probanden auszufüllen)

### Proband

<b>Nachname:</b>	<b>Vorname:</b>	
<b>Geschlecht:</b> <input type="checkbox"/> weiblich <input type="checkbox"/> männlich	<b>Geburtsdatum:</b> _____. _____. _____ Tag Mon. Jahr	<b>Alter:</b> _____
<b>Adresse:</b> _____ _____ Straße PLZ Wohnort	<b>Heimatadresse:</b> _____ _____ Straße PLZ Wohnort	
<b>Telefonnummer:</b> Vorwahl: _____/ Nr.: _____	<b>Telefonnummer Heimat:</b> Vorwahl: _____/ Nr.: _____	

<b>Raucher:</b> <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<b>seit wann:</b> _____ Jahr	<b>wieviel:</b> _____ Anzahl/Tag
<b>Coffein:</b> <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<b>wann zuletzt</b> (vor der Untersuchung) _____ Stunden	<b>wieviel:</b> _____ Anzahl Tassen
<b>Medikamente:</b> <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<b>welche:</b> _____ _____	
<b>Drogen:</b> <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<b>welche:</b> _____	<b>wann zuletzt:</b> _____

--	--	--

<b>Befindlichkeit:</b>	gut	mittel	schlecht	
erholt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	erschöpft
entspannt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	aufgeregt
konzentriert	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	unkonzentriert

<b>Händigkeit:</b>	
<input type="checkbox"/> rechts	<input type="checkbox"/> links

<b>Händigkeit nach Edingburgh Inventory (s. Anlage 1):</b>	_____ %
--	---------

<b>Linkshändigkeit in Familie:</b>			
Mutter	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> fraglich	<input type="checkbox"/> nein
Vater	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> fraglich	<input type="checkbox"/> nein
Geschwister			
<input type="checkbox"/> weiblich	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> fraglich	<input type="checkbox"/> nein
	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> fraglich	<input type="checkbox"/> nein
	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> fraglich	<input type="checkbox"/> nein
<input type="checkbox"/> männlich	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> fraglich	<input type="checkbox"/> nein
	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> fraglich	<input type="checkbox"/> nein
	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> fraglich	<input type="checkbox"/> nein
Sonstiges/Bemerkungen:			
.....			
.....			
.....			
.....			
.....			

--

<b>Sprachentwicklungsstörungen:</b>			
Dyslalie	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> fraglich	<input type="checkbox"/> nein
Dysgrammatismus	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> fraglich	<input type="checkbox"/> nein
Stottern	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> fraglich	<input type="checkbox"/> nein
Poltern	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> fraglich	<input type="checkbox"/> nein
weiteres:			
_____	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> fraglich	<input type="checkbox"/> nein
_____	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> fraglich	<input type="checkbox"/> nein
Sonstiges: Bemerkungen:			
.....			
.....			
.....			
.....			
.....			

<b>Perinatal-Anamnese:</b>			
Traumata	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> fraglich	<input type="checkbox"/> nein
Asphyxie	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> fraglich	<input type="checkbox"/> nein
Entzündungen	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> fraglich	<input type="checkbox"/> nein
Kernikterus	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> fraglich	<input type="checkbox"/> nein
Frühgeburt	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> fraglich	<input type="checkbox"/> nein
weiteres:			
_____	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> fraglich	<input type="checkbox"/> nein
_____	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> fraglich	<input type="checkbox"/> nein
Sonstiges/Bemerkungen:			
.....			
.....			

.....

.....

.....

.....

**Weitere Anamnese:**

Schädel-Hirntrauma  ja  fraglich  nein

Meningitis  ja  fraglich  nein

Enzephalitis  ja  fraglich  nein

Epilepsie  ja  fraglich  nein

Apoplex  ja  fraglich  nein

weiteres:

\_\_\_\_\_  ja  fraglich  nein

Sonstiges/Bemerkungen:

.....

.....

.....

.....

**Anhalt für situs inversus:**

ja  nein

**Fußgrößendifferenz**

ja  nein welcher größer:  
L / R

**Musische Aktivität:**

Musik  nein  gelegentlich  häufig  professionell

Malen  nein  gelegentlich  häufig  professionell

Bildhauerei	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> gelegentlich	<input type="checkbox"/> häufig	<input type="checkbox"/> professionell
weiteres:				
_____	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> gelegentlich	<input type="checkbox"/> häufig	<input type="checkbox"/> professionell
_____	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> gelegentlich	<input type="checkbox"/> häufig	<input type="checkbox"/> professionell
Sonstiges/Bemerkungen:				
.....				
.....				
.....				
.....				
.....				
.....				

<b>Sprachen:</b>
Fremdsprachen                      ____Anzahl
Bemerkungen (welche, seit wann, wie gut)
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

<b>Beruf / Studienfach:</b>
_____
_____

### 11.4 Fragebogen zur Handpräferenz nach Oldfield

(Edinburgh Inventory)

Nachname:	Vorname:
Geburtsdatum:	Geschlecht:

Bitte kreuzen Sie bei den folgenden Tätigkeiten an, mit welcher Hand Sie diese bevorzugt ausüben. Die Tätigkeiten, bei denen Ihre Handpräferenz so stark ist, dass Sie sie normalerweise nie mit der anderen Hand ausführen würden, markieren sie bitte mit zwei Kreuzen. Bei den Tätigkeiten, bei denen Sie keine Hand bevorzugen, kreuzen sie bitte sowohl die rechte als auch die linke Hand an.

		Handbevorzugung	
		links	rechts
1	Schreiben		
2	Zeichnen		
3	Werfen		
4	Schneiden		
5	Zähneputzen		
6	Halten eines Messers (ohne Gabel)		
7	Halten eines Löffels		
8	Benutzen eines Besens (obere Hand)		
9	Anzünden eines Streichholzes		
10	Öffnen einer Schachtel		
		L.Q.	