

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Institut für klinische Radiologie
-Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Walter L. Heindel-

Zerebrale Aktivierung beim
Sprachgedächtnisexperiment im fMRT in
Abhängigkeit des Geschlechtes und der die Maus
bedienenden Hand

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät

der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von

Julia Christine Laufer
aus Saarlouis

2012

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

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Wilhelm Schmitz

1. Berichterstatter: Prof. Dr. rer. nat. Dr. med. Bettina Pfeiderer

2. Berichterstatter: Prof. Dr. M. Burgmer

Tag der mündlichen Prüfung: 26.11.2012

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Institut für klinische Radiologie
Direktor: Univ. -Prof. Dr. med. Walter L. Heindel
Referentin: Prof. Dr. rer. nat. Dr. med. Bettina Pfleiderer
Koreferent: Prof. Dr. M. Burgmer

Zusammenfassung

Zerebrale Aktivierung beim Sprachgedächtnisexperiment im fMRT in Abhängigkeit des Geschlechtes und der die Maus bedienenden Hand
Julia Christine Laufer

Der Ablauf kognitiver Leistungen wie Gedächtnis und Sprache ist größtenteils ungeklärt, weshalb viele Sprach- sowie Gedächtnisexperimente mittels funktioneller Magnetresonanztomographie durchgeführt werden. Häufig ist dabei die Mitarbeit der Probanden gefordert, welche über eine MRT-Maus kategorisieren oder Ja/Nein-Aufgaben lösen sollen. Bisher wurde die Maus den Probanden bei Sprachaufgaben in die dominante Hand gegeben. Bedingt durch die Lateralisierung des Gehirns befindet sich das Sprachzentrum bei den meisten Menschen linksseitig. Rechtsseitige Fingerbewegungen werden linksseitig verarbeitet, da der Großteil der Fasern kreuzt. Ergebnisse aus jüngeren Studien weisen auf eine enge Verknüpfung zwischen manueller Motorik und Sprache hin. Aufgrund der linksseitigen, gleichzeitigen Verarbeitung der motorischen Information für die Bewegung der rechten Hand könnte die Verarbeitung der Sprachinformation beeinflusst sein. Basierend auf dieser Hypothese wurde ein Experiment durchgeführt, in welchem 12 weibliche und 12 männliche Probanden bekannte oder unbekannte Wörter kategorisierten, je nachdem ob es sich um ein Pseudowort oder ein Wort handelt. Hierbei bedienten rechtshändige Probanden die Maus mit der linken Hand. Zu einem früheren Zeitpunkt wurde dasselbe Experiment mit anderen rechtshändigen Probanden durchgeführt, welche die Maus mit der rechten Hand bedienten. Die Aktivierungen beim Verwenden der linken und rechten Hand, sowie bei Männern und Frauen wurden verglichen.

Die geschlechtsspezifische Analyse zeigte während des Sprachexperimentes stärkere Aktivierungen bei den männlichen Probanden. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede der Aktivierungen, je nachdem mit welcher Hand die Maus bedient wurde. Auf die Fehleraten und Reaktionszeiten zeigte die Handseite keinen Einfluss. Es sollte an der bisherigen Praxis festgehalten werden, die Maus mit der dominanten Hand bedienen zu lassen.

Tag der mündlichen Prüfung: 26.11.2012

Erklärung

Ich gebe hiermit die Erklärung ab, dass ich die Dissertation mit dem Titel:

Zerebrale Aktivierung beim Sprachgedächtnisexperiment im fMRT in Abhängigkeit des Geschlechtes und der die Maus bedienenden Hand

im Institut für klinische Radiologie unter der Anleitung von :

Frau Prof. Dr. rer. nat. Dr. med. Bettina Pfeiderer

1. selbstständig angefertigt,
2. nur unter Benutzung der im Literaturverzeichnis angegebenen Arbeiten angefertigt und sonst ein anderes gedrucktes oder ungedrucktes Material verwendet,
3. keine unerlaubte Hilfe in Anspruch genommen,
4. sie weder in der gegenwärtigen noch in einer anderen Fassung einer in- oder ausländischen Fakultät als Dissertation, Semesterarbeit, Prüfungsarbeit, oder zur Erlangung eines akademischen Grades, vorgelegt habe.

Münster, der 13.04.2012

Julia Christine Laufer

*Meiner Familie (Gabriele, Werner, Hans, Georg)
und Pascal*

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Sprache	1
1.2	Hemisphärendominanz und Lateralisation	2
1.3	Gedächtnis	4
1.3.1	fMRT und Sprachgedächtnis	6
1.4	Das Motorische System	9
1.4.1	Hemisphärendominanz im Motorischen System	10
1.5	Zusammenhang zwischen Motorik und Sprache	12
1.6	Geschlechtsdifferenzierung im fMRT	14
1.6.1	Geschlechtsdifferente Aktivierung bei Sprachaufgaben	15
1.6.2	Geschlechtsdifferente Aktivierung bei Gedächtnisaufgaben	18
2	Forschungshypothese und Zielsetzung der Studie	21
3	Material und Methoden	24
3.1	Probanden	24
3.2	Methoden und Neuropsychologische Tests	25
3.2.1	Funktionelle Magnetresonanztomographie	25
3.2.2	Edinburgh Handedness Inventory (EHI)	26
3.2.3	Gesundheitsfragebogen Prime MD Patient Health Questionnaire PHQ-D	27
3.2.4	Experimentelles Design	28

<i>INHALTSVERZEICHNIS</i>	II
3.3 Ablauf und Datenakquisition	30
3.4 fMRT-Datenauswertung	31
3.4.1 Vorverarbeitung der fMRT-Daten	31
3.4.2 Statistische Auswertung	34
3.4.3 Reaktionszeiten und Fehlerraten	37
4 Ergebnisse	39
4.1 Maustapping-Paradigma	39
4.2 Sprachgedächtnisexperiment	43
4.2.1 Behaviorale Analyse	43
4.2.2 Funktionelle MR-Bildgebung	46
5 Diskussion	54
5.1 Behaviorale Analyse	54
5.1.1 Fehlerraten	54
5.1.2 Reaktionszeiten	55
5.2 fMRT-Analyse	55
5.2.1 Maustapping-Paradigma	55
5.2.2 Sprachgedächtnisexperiment	58
5.2.3 Zusammenfassung	61
6 Limitationen	63
7 Fazit	64

Kapitel 1

Einleitung

1.1 Sprache

Das klassische Sprachzentrum des menschlichen Gehirns wird in ein motorisches (Broca) und ein sensorisches (Wernicke) Areal unterteilt. Das Broca-Areal, Brodmann-Areal 44, befindet sich im Gyrus frontalis inferior und formt Sprache in Wortbau und Satzform. Das sensorische Wernicke- Areal, Brodmann Areal 22, befindet sich im superioren temporalen Gyrus der Hörrinde und ist für das Sprachverständnis zuständig [94] (siehe Abbildung 1.1). Wernicke selbst entwickelte ein Modell zur Sprachverarbeitung, welches schon davon ausging, dass die Informationen in einem neuronalen Netzwerk verteilt verarbeitet werden. Dieses Modell wurde vom Neurologen Norman Geschwind weiterentwickelt, woraus das Wernicke-Geschwind-Modell der Sprachverarbeitung entstand. Die Information von geschriebenen Wörtern wird zunächst in der primären Sehrinde (Schritt 1 auf Abbildung 1.2) und später in höheren visuellen Kortizes (Schritt 2) verarbeitet. Schließlich erfolgt eine Verarbeitung im multimodalen parieto-temporo-okzipitalen Assoziationskortex der Area 39 im Gyrus angularis (Schritt 3), in welchem visuelle, auditorische und taktile Informationen konvergieren [19]. Hier wird die Information weiterhin mit bereits gespeicherten Inhalten verglichen und anschließend im Wernicke-Areal (Schritt 4) verarbeitet, in welchem das Wort verstanden und benannt wird. Über den Fasciculus arcuatus (Schritt 5) wird die Information in das Broca-Areal weitergeleitet, wo die Information in eine grammatikalische Satzstruktur umgewandelt wird, gespeicherte Muster für Wortartikulation

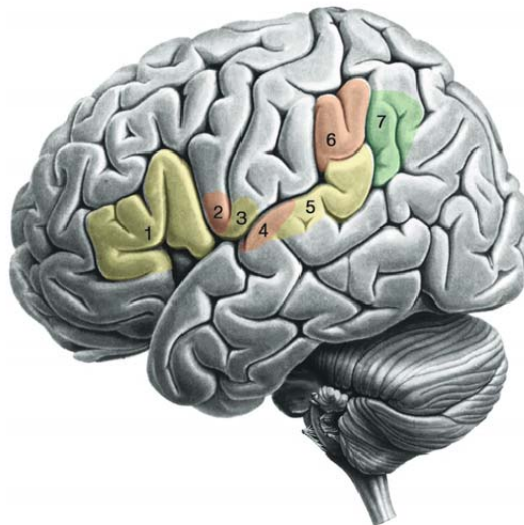


Abbildung 1.1: Seitliche Ansicht der linken Hemisphäre mit den sprachrelevanten Arealen: 1 = Broca-Areal, 2 = motorische Gesichtsregion, 3 = somatosensorische Gesichtsregion, 4 = Hörfelder (Heschl'sche Querwindungen), 5 = Wernicke-Areal, 6 = Gyrus supramarginalis, 7 = Gyrus angularis. Abbildung aus [50]

aufgerufen werden und ein Handlungsentwurf an das Gesichtsfeld des primären motorischen Kortex der ipsi- und kontralateralen Hemisphäre gesandt wird [19] (Schritt 6 auf Abbildung 1.2). Hier wird die notwendige enge Veknüpung zwischen dem motorischen Sprachareal Broca und bestimmten motorischen Arealen, die für die Gesichtsmuskulatur oder die Handgestikulation zuständig sind, deutlich.

1.2 Hemisphärendominanz und Lateralisation

Ogleich das menschliche Großhirn zwei – auf den ersten Blick – identische Hemisphären besitzt, morphologisch also nahezu symmetrisch aufgebaut ist, weist es in Bezug auf einige intellektuelle Leistungen eine Spezialisierung bestimmter Zentren auf. Eine solche Spezialisierung, genannt Lateralisation, liegt vor, wenn nur eine der beiden Hemisphären bei einer bestimmten Hirntätigkeit verwendet wird, etwa bei der Produktion und dem Verständnis von Sprache, dem Erkennen von Gesichtern, oder der Verarbeitung von visuell-räumlichen Informationen [19]. Die Sprachareale Broca und Wernicke befinden sich nur bei einer Minorität der Menschen in beiden Hemisphären, bei den meisten Menschen gibt es eine

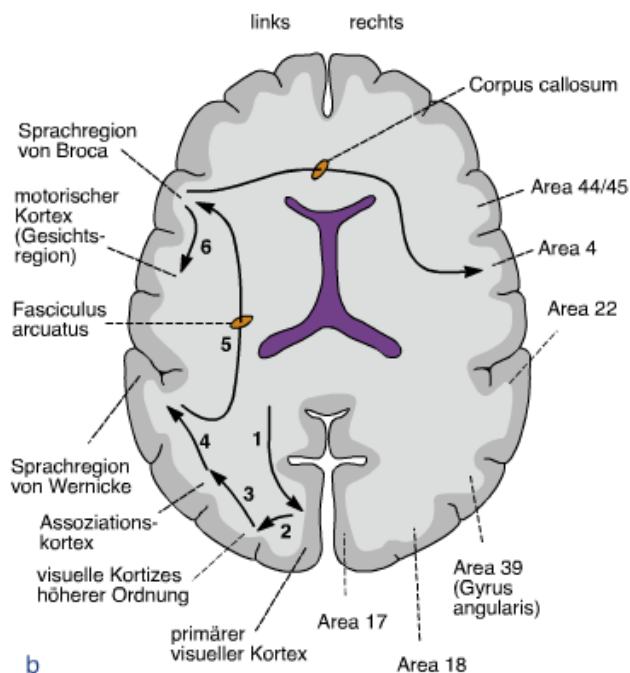


Abbildung 1.2: Schematischer horizontaler Schnitt durch das menschliche Gehirn auf der Höhe des Corpus callosum. Verarbeitungsschritte 1-6 für das Erkennen und Benennen eines gesehenen Gegenstandes nach dem Wernicke-Geschwind-Sprachverarbeitungsmodell. Abbildung aus [19]

dominante Hemisphäre für Spracherkennung. In den 60er Jahren untersuchte man Gehirne und stellte fest, dass es auch makroskopisch sichtbare morphologische Unterschiede zwischen den beiden Hirnhemisphären gibt. So war das Planum temporale bei 65% der Gehirne linksseitig größer als rechtsseitig, bei 11% der Gehirne rechtsseitig größer und bei 24% wurde kein Größenunterschied beobachtet [19].

John Wada entwickelte im Jahre 1960 eine Methode zur Ermittlung der dominanten sprachlichen Hemisphäre, indem er in die beiden Aa. carotis internae ein Barbiturat injizierte und die Probanden aufforderte währenddessen zu zählen. Bei Injektion in die Seite der dominanten Hemisphäre ist der Proband vorübergehend nicht mehr in der Lage zu sprechen [97]. Durch diesen Test, sowie durch die modernen Methoden funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) und Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie (SPECT) konnte nachgewiesen werden, dass sich bei dem weitaus größten Teil der Bevölkerung die dominante sprachliche Hemisphäre linksseitig befindet. Bei Rechtshändern ist die

dominante Hemisphäre zu 96% linksseitig lokalisiert, bei Linkshändern zu 70% linksseitig und zu jeweils 15% beidseitig und rechts [19].

Sehr aufschlussreich für die Erforschung der Hemisphärendominanz sind sogenannte Split-Brain-Patienten. Bei diesen Patienten sind die Faserverbindungen zwischen den beiden Hemisphären des Gehirns (Corpus Callosum) durchtrennt. Diese, Callosotomie genannte Prozedur, wird heute nur noch sehr selten durchgeführt und wurde in den 60er Jahren als Ultima Ratio bei einer medikamentös nicht kontrollierbaren Epilepsie angewandt. Ist die Verbindung zwischen den beiden Hirnhälften durchtrennt, kann sich ein Grand-Mal-Anfall nicht von einer Seite des Gehirns auf die andere fortpflanzen. Im Alltag weisen diese Patienten kaum Defizite auf, allerdings konnten genauere Untersuchungen und Verhaltensbeobachtungen bei den Betroffenen sehr wohl Unterschiede zu Menschen mit erhaltenem Corpus callosum aufzeigen etwa bei der Sprachproduktion. Wird einem Split Brain- Patienten in der linken Gesichtsfeldhälfte ein Schriftzug präsentiert, gibt er an, diesen nicht zu sehen [19]. Die visuelle Information wird in der rechten Gehirnhälfte verarbeitet, die dominante sprachliche Hemisphäre ist allerdings meist linksseitig lokalisiert. Ebenso kann der Patient einen Gegenstand, den er in der linken Gesichtsfeldhälfte sieht, nicht benennen. Wird der Gegenstand oder der Schriftzug in der rechten Gesichtsfeldhälfte präsentiert, bereiten das Sehen und Benennen keine Schwierigkeiten.

Weiterhin zeigte sich bei diesen Studien eine rechtshemisphärische Dominanz für visuell-räumliche Prozesse und für das Erkennen bekannter Gesichter [26]. Auch was die Erforschung der motorischen Hemisphaerendominanz betrifft, konnten durch das Verhalten dieser Patienten interessante Feststellungen abgeleitet werden: in den ersten Monaten nach einer Callosotomie bereitet es den Patienten Probleme, spontane Bewegungen mit der linken Hand auszuführen. Dieser Umstand legt nahe, dass hierfür nicht nur die rechte Hemisphäre, sondern auch Input aus der linken Hemisphäre benötigt wird [84].

1.3 Gedächtnis

Das menschliche Gedächtnis lässt sich in verschiedene Komponenten unterteilen. So unterscheidet man nach dem Gedächtnismodell von Baddeley zwischen einem Kurz- einem

Langzeit- und einem Arbeitsgedächtnis. Dieses Modell wurde ursprünglich 1974 von den Psychologen Baddeley und Hitch entwickelt [3], und 2001 von Baddeley noch einmal überarbeitet [5]. Das Arbeitsgedächtnis (working memory) dient der kurzfristigen (einige Sekunden) Speicherung und Verarbeitung von Informationen aus verschiedenen Sinneskanälen und hat eine herausragende Bedeutung für die bewusste Verarbeitung von Informationen. Es wird unterteilt in vier Komponenten: der phonologische Schleife (phonological loop), dem räumlich-visuellen Notizblock (visuospatial sketchpad), dem episodischen Puffer (episodic buffer), sowie der zentralen Exekutiven (central executive) (siehe Abbildung 1.3).

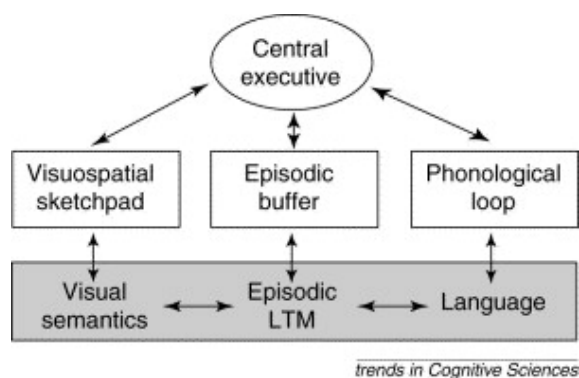


Abbildung 1.3: Modell des Arbeitsgedächtnis mit seinen 3 Komponenten von Baddeley (LTM = long term memory). Abbildung aus [5]

Die phonologische Schleife dient dem Memorieren von sprachlich-akustischen Informationen. Diese Komponente lässt sich wiederum unterteilen in zwei Subsysteme: dem passiven phonologischen Speicher, der akustische Informationen für einige Sekunden speichert, und dem artikulatorischen Lernprozess. Diese zweite Komponente dient durch Reartikulieren und Abrufen des Inhaltes des phonologischen Speichers dem Auffrischen dieser Informationen, die ansonsten nach einigen Sekunden verloren gehen. Die Art und Weise, wie die sprachlichen Informationen abgespeichert werden, unterscheidet sich zwischen gehörter und gelesener Sprache. Die gehörte Sprache, oder die gesprochenen Worte gehen sofort in den phonologischen Speicher ein. Im Gegensatz dazu müssen die geschriebenen Worte zunächst in Gedanken artikuliert werden mit Hilfe des artikulatorischen Lernprozesses und können dann abgespeichert werden [80].

Der visuell-räumliche Notizblock dient dem Memorieren von bildlichen und räumlichen Inhalten. Dieser ist noch nicht so ausgiebig erforscht wie die phonologische Schleife. Offensichtlich ist auch diese Komponente analog zur phonologischen Schleife in weitere Subsysteme unterteilt, mit separaten räumlichen und visuellen passiven Speichern und Mechanismen zur Aufrechterhaltung und Beeinflussung der Informationen [80].

Der episodische Puffer, die Instanz des Arbeitsgedächtnisses, die von Baddeley 2001 hinzugefügt wurde, dient dem Memorieren von sprachlichen oder räumlichen Inhalten durch das sinnvolle Verknüpfen der Informationen, beispielsweise dem Memorieren von Wörtern durch eine Geschichte. Baddeley beschreibt diesen Vorgang dadurch, dass verschiedene Informationen aus der phonologischen Schleife oder dem räumlich-visuellen Notizblock dadurch memoriert werden können, dass sie mit Informationen aus dem Langzeitgedächtnis verbunden werden [4]. Hierbei spielt als anatomisches Korrelat der Hippocampus sowohl beim Enkodieren von Material, als auch beim Abruf eine wichtige Rolle [49].

Die zentrale Exekutive als Kontrollinstanz wurde bislang noch nicht ausgiebig durch empirische Studien erforscht. Ihre Funktion scheint darin zu liegen, eine Aufmerksamkeitsquelle zu sein, welche es ermöglicht, die Aufmerksamkeit zu fokussieren, bei gleichzeitigen Aufgaben zu teilen und zwischen den Tätigkeiten hin- und her zu schalten [80]. Ebenso wie beim episodischen Puffer spielt auch hier der Hippocampus eine Rolle. Er scheint eine Art Bindeglied zwischen Kurz- und Langzeitgedächtnis, sowie dem Arbeitsgedächtnis zu sein und ist in Studien beim Enkodieren und beim Abruf, aber nicht beim Erhalt der Informationen aktiviert [49].

1.3.1 fMRT und Sprachgedächtnis

Dank neuerer Methoden wie der fMRT und der Positronenemissionstomographie (PET) konnte in den letzten Jahren insbesondere der Zusammenhang von Gedächtnis und Sprache nichtinvasiv erforscht werden. In vielen Studien besteht ein besonderes

Interesse an den Vorgängen oder Aktivierungen beim Enkodieren von neuem Material oder Wörtern (Encoding), oder auch an der Gegenüberstellung des Enkodieren neuen Materials und dem Abruf von bereits Gesehenem oder Gelerntem (Retrieval).

Bereits in den 80er Jahren gab es – z.B. in der Arbeit der Neuropsychologin Brenda Milner – Hinweise darauf, dass nicht nur das Sprachzentrum selbst meist linksseitig lokalisiert ist, sondern dass auch Gedächtnisleistungen materialspezifische Lateralisierungen aufweisen. Dies konnte durch Untersuchungen mit Patienten, an welchen – etwa wegen einer Epilepsie – eine einseitige temporale Lobektomie durchgeführt werden musste, untersucht werden. Es zeigte sich eine Rechtslateralisierung des Hippocampus für räumliche Informationen und eine Linkslateralisierung für sprachliche Informationen ([87], [24])

Dies konnte später durch fMRT und PET-Studien an gesunden Probanden vertieft untersucht und bestätigt werden. Im Jahr 1998 wurde eine fMRT-Studie durchgeführt, die die Aktivierungen während der Enkodierung verschiedener Arten von Material untersuchte [51]. Gesunde Probanden sollten hier geschriebene Wörter, gezeichnete Objekte und unbekannte Gesichter betrachten und sich merken. Im Ergebnis fiel eine unterschiedlich lateralisierte Aktivierung im dorsalen Frontalkortex auf. Der linke dorsale Frontalkortex war beim Enkodieren der Wörter aktiviert, beim Enkodieren der Zeichnungen wurden bilaterale Aktivierungen desselben nachgewiesen, beim Enkodieren der unbekanntes Gesichter fanden sich schließlich rechtshemisphärische Aktivierungen im dorsalen Frontalkortex. In einem zweiten Experiment wurden zusätzliche Probanden untersucht, um zu testen, ob sich das erste Ergebnis reproduzieren lässt. Den Probanden wurden ebenfalls Wörter, gezeichnete Objekte oder Gesichter präsentiert. In den ersten Durchgängen sollten die Probanden sich das Material einprägen, in zwei weiteren Durchgängen aber nur passiv betrachten. Dennoch wurde im Anschluss ein Wiedererkennungstest durchgeführt. Das Ergebnis aus dem ersten Experiment konnte bestätigt werden: es zeigten sich für die Durchgänge, in denen das Material memoriert werden sollte, dieselben Aktivierungsmuster wie im ersten Experiment. Beim passiven Betrachten des Materials traten allerdings im Vergleich zum aktiven Memorieren in allen Bereichen schwächere Aktivierungen auf [51]. 2001 wurde eine ähnliche Studie durchgeführt, welche die Aktivierungen beim Enkodieren

verschiedenen Materials untersuchte [33]. Den Probanden wurden hier entweder Wörter, Gesichter, Szenerien oder Muster präsentiert. Die Probanden wurden instruiert, aus zwei gleichzeitig präsentierten Wörtern einen Satz zu formen, um die Aufmerksamkeit komplett auf die Wörter zu bündeln. Hierbei konnte festgestellt werden, dass die Lateralisierung bei der Enkodierung von neuem Material von der Verbalisierbarkeit des Materials abhängig ist. Bei Wörtern findet man eine vorrangig linkshemisphärische Aktivierung im medialen Temporallappen (mit den Untereinheiten Hippocampus, entorhinaler und parahippocampaler Cortex), bei Gesichtern und Szenerien ungefähr symmetrische Aktivierungen, und bei Mustern, also bei sehr eingeschränkt verbalisierbarem Material, eine vorrangig rechtslateralisierte Aktivierung. Somit konnten die Ergebnisse aus der Studie von Kelley et al [51] reproduziert werden. In dieser Studie wurde zwischen Wörtern, die die Probanden bereits gesehen hatten und unbekanntem Material unterschieden. Hierbei konnten bei der Präsentation der unbekanntem Wörter höhere Aktivierungen im medialen Temporallappen und im mittleren und inferioren Frontalgyrus festgestellt werden als bei der Präsentation der bereits bekannten Wörter.

Die entscheidende Rolle des linken medialen Temporallappens im Sprachgedächtnis wurde in späteren Studien weiter demonstriert und die oben genannten Ergebnisse bestätigt. 2005 wurde eine weitere, ähnliche Studie durchgeführt, in welcher Probanden Zeichnungen, Wörter und Gesichter präsentiert wurden [34]. In einem späteren Wiedererkennungstest mussten die Probanden angeben, ob das Material bereits gesehen wurde oder nicht. Die Fehlerrate in der Wiedererkennungsaufgabe war bei den Gesichtern signifikant höher als bei den Zeichnungen und Wörtern. Die Aktivierungen decken sich mit den Aktivierungen bei den Vorgängerstudien: beim Enkodieren der Wörter im linken Hippocampus, beim Enkodieren der Zeichnungen bilaterale Aktivierung im medialen temporalen Lappen (linke und rechte parahippocampale Region) und beim Enkodieren der Gesichter im rechten Hippocampus und in der rechten Amygdala.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die Linkslateralisierung für verbale Gedächtnisinhalte in mehreren Studien belegt werden konnte. Generell ist der Lateralisierungsgrad während der Enkodierung abhängig von der Verbalisierbarkeit des zu erinnernden Materials: bei Wörtern findet man eine eindeutig linkslaterali-

sierte Aktivierung im medialen Temporallappen, bei Bildern bilaterale Aktivierungen und bei Gesichtern und Mustern rechtsseitige Aktivierungen im medialen Temporallappen.

1.4 Das Motorische System

Die Motorik ist eine komplexe kognitive Leistung, die eine Reihe verschiedener Strukturen involviert. Der primäre motorische Kortex ist im Gyrus präcentralis lokalisiert, Brodmann Area 4. Der primäre motorische Kortex ist die Ausgangsstation für die Durchführung von Bewegungsprogrammen [19]. Die Motorik der jeweiligen Extremität ist immer im kontralateralen Kortex repräsentiert, Aktivierungen der Neurone am Vertex lösen Kontraktionen der Bein- und Hüftmuskulatur aus, Aktivierungen im Bereich der Fissura Sylvii Kontraktionen der Gesichts- und Mundmuskulatur [19]. Über sensorische Afferenzen wird der Kortex mit Informationen über die Umwelt und die Körperposition im Raum informiert. Die Efferenzen vom primären motorischen Kortex verlaufen durch die Capsula interna in den Pons und bilden von dort an die Pyramidenbahn. 30% der Traktneurone sind im primären motorischen Kortex BA4 lokalisiert, 30% der Traktneurone im supplementär motorischen Kortex BA6 und 40% im primär somatosensorischen Kortex BA1, 2 und 3 (siehe Abbildung 1.4). Der Großteil der Fasern kreuzt am Übergang zum Rückenmark zur Gegenseite und bildet dann den lateralen, kortikospinalen Trakt [19]. Es sind noch weitere kortikale Areale an der Bewegungsplanung beteiligt, nämlich der supplementär-motorische Kortex (supplementär-motorische Area, SMA, Brodmann Area 6), der prämotorische Kortex (PMC, Brodmann Area 6) und der posterior-parietale Kortex.

Hier wird der Entschluss, eine Bewegung auszuführen gefällt, und das Bewegungsprogramm erstellt. Die Areale sind über reziproke Verbindungen mit den anderen, an der Motorik beteiligten Strukturen verbunden. Der posterior-parietale Kortex verarbeitet komplexe sensorische Informationen und erhält Afferenzen aus den somatotopen und visuellen Kortizes [19]. Das SMA dient vor allem der Programmierung von komplexen Bewegungen. Das prämotorische Areal ist an der initialen Bewegungsphase beteiligt und es programmiert die Orientierung des Körpers zu dem Ziel sowie die korrekte Körperhaltung.

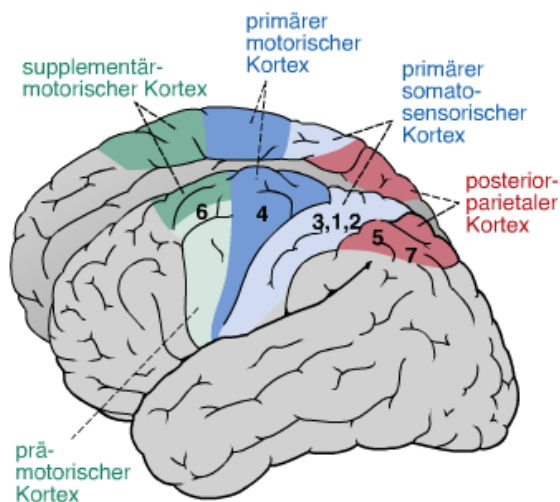


Abbildung 1.4: Motorische Areale des zerebralen Kortex: primär motorischer Kortex: BA4, supplementär motorischer Kortex: BA6 (medial), prämotorischer Kortex: BA6 (lateral), primärer somatosensorischer Kortex BA1, BA2, BA3, posterior-parietaler Kortex: BA5, BA7; BA=Brodmann Areal. Abbildung aus [19]

1.4.1 Hemisphärendominanz im Motorischen System

Es finden sich anatomische und funktionelle Unterschiede zwischen den beiden motorischen Kortexen der linken und rechten Hemisphäre, da es auch im motorischen System Lateralisierungseffekte oder hemisphärische Spezialisierungen gibt. Schon sehr früh gab es die Theorie, dass die linke Hemisphäre die dominante motorische Hemisphäre sei, welche Bewegungsabläufe für den gesamten Körper plane [62]. Man geht heute davon aus, dass die linke Hemisphäre essenziell für eingeübte Bewegungsabläufe [84], das konzeptionelle Wissen von Bewegungsabläufen, den Gebrauch von Werkzeugen [23] und generell die Planung von komplexen Bewegungen ist [37].

In einer MR-Studie von 1996 zeigte sich, dass Rechtshänder einen tieferen linken Sulcus centralis besitzen; dies wurde hier als Marker für die Länge jenes Gebietes verwendet, welches die motorischen Handareale repräsentiert [1]. Auch eine spätere magnetencephalographische Studie konnte aufzeigen, dass die motorischen Handareale kontralateral zur

dominanten Hand bei den Probanden größer waren als jene der Gegenseite [96]. Bezüglich der Funktion konnte in vielen Studien nachgewiesen werden, dass bei rechtshändigen Patienten eine einseitige, linkshemisphärische Schädigung beidseitige motorische Defekte verursachen kann, insbesondere bei komplexen motorischen Aufgaben (z.B. beim Einsetzen von Steckern). Bei simplen motorischen Aufgaben führt eine vergleichbare Läsion nur zu ipsilateralen Defiziten (z.B. Fingertapping mit dem Zeigefinger) [38]. Diese Erkenntnisse leiten sich zu einem großen Anteil von Studien mit Apraxie-Patienten ab. Unter Apraxie versteht man allgemein Probleme in der Abfolge von Bewegungen [32]. Es lässt sich zwischen ideomotorischer, ideatorischer oder konzeptioneller und kinetischer Apraxie unterscheiden [37]. Unter ideomotorischer Apraxie versteht man räumliche oder zeitliche grobe Fehler beim Ausführen von eigentlich eingeübten Bewegungen - wie dem Schneiden von Brot, welches hier nicht mehr gleichmäßig möglich ist. Ideatorische oder konzeptionelle Apraxie bedeutet das Fehlen von abstrakter Kenntnis einer Aktion, hier wird ein falsches Werkzeug für eine Handlung verwendet (z.B. eine Zahnbürste zum Essen). Die kinetische Apraxie ist schwierig von Läsionen des primären Motorkortex zu differenzieren, hier finden sich fehlerhafte feine Handbewegungen oder eine fehlerhafte Stellung der Finger während der Imitation von Handpositionen [37]. Patienten, die einen linksseitigen Schlaganfall erleiden, haben ein 20 bis 30% größeres Risiko, nach dem Schlaganfall an einer Apraxie zu leiden als Patienten mit einem vergleichbaren rechtsseitigen Schlaganfall [37].

Ein möglicher Grund für die Linkslateralisierung bei komplexen motorischen Aufgaben könnte darin bestehen, dass von diesen Handlungsabfolgen, sowie von Werkzeugen und ihrem Gebrauch zunächst ein konzeptionelles Wissen vorhanden sein muss, welches wiederum ohne Sprache nicht denkbar ist. Möglicherweise wird deshalb auch die Organisation von komplexen Bewegungen hauptsächlich von der linken Hemisphäre, oder genauer von einem Netzwerk aus linkem parietalem Kortex, prämotorischer Region, präfrontalem Kortex und posterior temporalem Kortex vollzogen [23]. Aus einer fMRT Studie aus dem Jahr 2007 ging hervor, dass die Planung von Aktionen mit egal welcher Hand eine Aktivierung im linken parietalen Kortex, linken dorsalen prämotorischen Areal, linkem mittleren frontalen Kortex und posterior temporalen Kortex auslöst. Dabei waren die Hirnaktivitäten

unabhängig davon, ob kommunikative Gesten (wie z.B. Winken) mit der rechten oder der linken Hand geplant wurden [23]. Dies zeigt nicht nur die linkshemisphärische Dominanz der motorischen Planung auf, sondern auch die Verknüpfung zwischen dem motorischen und dem sprachlich-kommunikativen System.

1.5 Zusammenhang zwischen Motorik und Sprache

Das Paradigma des in dieser Arbeit beschriebenen Experimentes basiert auf der Hypothese, dass eine Verbindung zwischen den kortikalen Sprachzentren und jenen Regionen, welche für die Handmotorik zuständig sind, existiert. Genauer gesagt, dass es einen Einfluss der Fingerbewegung der rechten Hand, welche linkshemisphärisch verarbeitet wird, auf die Aktivierungen beim Sprachgedächtnisexperiment geben könnte, da sich das dominante Sprachzentrum bei Rechtshändern ebenfalls in 97% der Fälle linkshemisphärisch befindet.

Schon alltägliche Beobachtungen können zu der Annahme einer engen Vernetzung zwischen Spracharealen und motorischem System führen, wie beispielsweise das unbewusste Gestikulieren beim Sprechen (welches auch stattfindet, wenn blinde Personen mit anderen blinden Personen sprechen [43]). Weiterhin gibt es in zahlreichen Studien Hinweise auf eine enge Verknüpfung speziell zwischen den Gebieten zur Verarbeitung von Handbewegungen und den Kortexarealen für die Sprachverarbeitung. Bereits in den 70er Jahren wurde der Zusammenhang zwischen Sprache und Handmotorik untersucht. Kimura stellte 1973 fest, dass die motorische Aktivität bei verbalen Aufgaben größer ist als bei nonverbalen, und die bevorzugt verwendete Hand abhängig ist von der Aufgabe: bei verbalen Aufgaben wurde die linke Hand bevorzugt bewegt, bei nonverbalen die rechte Hand ([53] nach [82]).

Ein mittlerweile bekanntes Phänomen ist die stärkere Abnahme der Genauigkeit und Geschwindigkeit von Handbewegungen der dominanten Hand bei gleichzeitigen verbalen Aufgaben, als bei Bewegungen mit der nichtdominanten Hand (lateralized dual task decrement) [66]. Die Art der Beeinflussung der Sprachmotorik durch manuelle Tätigkeit wurde 2003 in einer Studie überprüft, in welcher die Probanden während des Sprechens verschiedene Aufgaben vollziehen mussten (motorische, linguistische und Rechenaufgaben) [20].

Während sich bei der gleichzeitigen motorischen Aufgabe eine Abnahme der Geschwindigkeit der Lippenbewegung sowie eine geringere Dislozierung der Lippen zeigte, war bei der linguistischen Aufgabe und der Rechenaufgabe das Gegenteil der Fall: es zeigte sich hier eine erhöhte räumlich-zeitliche Variabilität [20].

1996 wurde in einer Studie überprüft, inwiefern sich lautes oder leises Lesen, Sprechen und Produzieren von Tönen ohne sprachlichen Inhalt auf die Handmotorik auswirkt. Hierfür wurden einzelne, transkranielle magnetische Stimuli über den handmotorischen Gebieten vom linken oder rechten Motorkortex der Probanden abgegeben, und unter den vier oben genannten Bedingungen die Aktivität des ersten dorsalen interossären Handmuskels mittels Elektromyographie gemessen. Beim leisen Lesen und beim Produzieren von Tönen zeigten sich keine zuverlässigen Effekte, beim lauten Lesen verstärkte sich die Aktivität des Muskels der dominanten Hand und beim Sprechen verstärkte sich die Aktivität der Muskel beider Hände [93]. Es zeigt sich also eine stärkere Erregbarkeit der primären motorischen Handareale während des lauten Vorlesens.

Dieses Ergebnis wurde 2003 durch eine Studie bestätigt, die sich derselben Methoden bediente (transkranielle magnetische Stimulation und Elektromyographie) [67]. Hier wurden zwei Konditionen untersucht: in der ersten lasen die Probanden einzelne Wörter laut vor, in der zweiten drei Wörter hintereinander. Im Ergebnis dieses Experimentes war die Erregbarkeit des primär motorischen Handareals der dominanten Hemisphäre ebenfalls während des lauten Vorlesens erhöht. Die Dauer des Effektes korrelierte genau mit der Dauer des Sprechens [67]. Als Kontrolle wurde hier auch die Erregbarkeit eines Beinmuskels während des Sprechens gemessen, dieser zeigte allerdings keinen signifikanten Effekt, sodass davon ausgegangen werden kann, dass diese Erhöhung der Erregbarkeit während des Sprechens spezifisch für die Handmuskulatur ist. Der Autor unterstützt die vielfach geäußerte Hypothese, dass diese Verbindung zwischen Spracharealen und motorischen Handarealen als Brücke zwischen Aktion und Kommunikation phylogenetisch alt ist und einen jener Faktoren darstellt, welche die Evolution der Sprache möglich gemacht haben [81].

In einer fMRT-Studie von 2009 sollten Probanden mit dem Daumen abwechselnd die anderen vier Finger berühren, während Wörter vorgelesen oder Sylben ausgesprochen werden mussten. Hierbei zeigte die duale verbale und motorische Aufgabe eine zusätzliche Akti-

vierung des prämotorischen Kortex kontralateral zu der bewegten Hand. Außerdem gab es einen Unterschied, ob die rechte oder linke Hand bewegt wurde: bei Bewegungen der rechten Hand zeigte sich eine alleinige Aktivierung im linken prämotorischen Kortex, bei Bewegungen der linken Hand sind die prämotorischen Areale bilateral aktiviert [68]. Da die aktivierten Regionen während des gleichzeitigen Lesens und Fingertapping sich unterscheiden von den Regionen, die normalerweise aktiviert sind, wenn diese Beschäftigungen einzeln ausgeführt werden, entsteht die Hypothese, dass es im prämotorischen System Bereiche gibt, die spezifisch für das gleichzeitige Bewegen der Hand und Verwenden von Sprache zuständig sind. Diese oben angesprochenen Regionen befinden sich dorsal und kaudal gelegen von dem normalerweise bei diesen Tätigkeiten aktivierten Bereich im dorsalen prämotorischen Kortex [68].

Zusammenfassend gibt es also viele Hinweise auf eine direkte Verbindung zwischen motorischen Handarealen und Spracharealen, welche es allerdings in zukünftigen Studien noch genauer zu analysieren und lokalisieren gilt. Weiterhin lässt sich aus den bisherigen Studien die Hypothese ableiten, dass es im prämotorischen Gebiet Bereiche gibt, welche spezifisch für das gleichzeitige Verwenden von Sprache und Handmotorik zuständig sind.

1.6 Geschlechtsdifferenzierung im fMRT

Die Gehirne von Männern und Frauen unterscheiden sich sowohl anatomisch (Hirnvolumen) als auch funktionell (bezogen auf verschiedene kognitive Leistungen). Die Tatsache, dass bestimmte Gehirnregionen sich in ihrer Größe bei Männern und Frauen unterscheiden konnte man sowohl durch postmortem-Untersuchungen an Gehirnen, sowie durch bildgebende Verfahren in neuerer Zeit ermitteln. Männer haben ein insgesamt größeres Hirnvolumen [17], größere Amygdala [29] und ein größeres Paracingulum [76]. Frauen hingegen weisen größere Volumina des Hippocampus [21], Nucleus caudatus [71], vorderen cingulären Gyrus [76], dorsolateralen präfrontalen Cortex [83] und Planum temporale [98] auf. Der Größenunterschied korreliert mit der Besetzung mit Rezeptoren für Sexualhormone und könnte deshalb hormonell bedingt sein [35].

Auch funktionell gesehen zeigen sich sexuelle Dimorphismen. Allgemein gesagt verfügen

Frauen über eine höhere Leistungsfähigkeit bei verbalen Aufgabenstellungen, Männer wiederum bei visuell-räumlichen Problemen. Bei Rotationsaufgaben von geometrischen Figuren ([31], [41], [70]), mathematischen Aufgaben [12] und der räumlich-motorischen Zielfähigkeit [40] sind Männer Frauen überlegen. Frauen wiederum haben einen Vorsprung im Sprachfluss, der Wahrnehmungsgeschwindigkeit, bei Gedächtnisleistungen für verbale Inhalte und Gegenstände sowie bei einigen feinmotorischen Aufgaben [54]. Ein häufig zitiertes Beispiel für die Überlegenheit der Frauen beim Memorieren von verbalen Inhalten ist die bessere Erinnerungsfähigkeit an eine Liste von Wörtern ([42], [55]).

Man hat während der letzten Jahre mittels moderner bildgebender Methoden versucht, die Unterschiede in diesen und anderen Bereichen besser zu verstehen, und ihre physiologisch-anatomischen Korrelate zu finden. In dieser Dissertation sollen die sexuellen Dimorphismen in Bezug auf Sprache und Gedächtnis untersucht und deshalb hier näher erläutert werden.

1.6.1 Geschlechtsdifferente Aktivierung bei Sprachaufgaben

Seit vielen Jahrzehnten wird als mögliche Erklärung für die größere Leistungsfähigkeit der Frauen bei Sprachaufgaben die Hypothese diskutiert, dass diese sich eher beider Hirnhemisphären bedienen, also eine weniger starke Lateralisierung aufweisen als Männer ([65], [28]). Dies konnte in vielen Studien, die sich bildgebender Methoden bedienten, auch nachgewiesen werden ([44], [85], [77]).

1994 wurde in einer MRT-Studie die Größe des Planum temporale sowie des Heschl-Gyrus bei männlichen und weiblichen Probanden gemessen [57]. Hier zeigten sich bei den männlichen Probanden signifikant größere Plana temporale in der linken als in der rechten Hemisphäre, während dieser Unterschied bei den weiblichen Probanden nicht vorhanden war. Für den Heschl Gyrus zeigte sich allerdings keine Asymmetrie zwischen Männern und Frauen. Dies interpretierten die Autoren als eine mögliche anatomische Grundlage der Beobachtung, dass Frauen häufig bei verbalen Aufgaben stärkere bilaterale Aktivierungen aufweisen als Männer [57].

In einer fMRT-Studie aus dem Jahr 1995 sollten 19 weibliche und 19 männliche Probanden orthographische (Buchstabenerkennung), phonologische (reimen) und semantische

(Kategorisierung) Aufgaben lösen. Während der phonologischen Aufgabe traten bei den männlichen Probanden Aktivierungen im Bereich des linken inferioren frontalen Gyrus auf, während diese Region bei den Frauen beidseitig aktiviert war [85]. Eine ähnliche Beobachtung wurde in einer PET-Studie aus dem Jahr 1998 gemacht, in welcher männliche und weibliche Probanden Verben vorlesen und andere grammatikalische Zeiten daraus bilden mussten. Auch hier wurden bei den männlichen Probanden stärker linkslaterale Aktivierungen gefunden, während die weiblichen Probanden bilaterale Aktivierungen im perisylvischen Kortex zeigten [45].

1998 wurde in einer PET-Studie der zerebrale Blutfluss von weiblichen und männlichen Probanden gemessen, während diese Verben und Nonsense-Verben vorlesen und jeweils daraus das Imperfekt bilden mussten [44]. Weibliche und männliche Probanden unterschieden sich hierbei nicht signifikant in der Reaktionszeit und der Fehlerrate. Auch bei den einfachen Vorleseaufgaben zeigte sich kein Geschlechterunterschied, hier wurden sowohl bei Männern als auch Frauen bilaterale Aktivierungen im frontal-temporalen Gebiet gemessen. Es zeigte sich allerdings für die Bedingung der Bildung des Imperfektes ein deutlicher Geschlechterunterschied bei den Aktivierungen: während bei Männern der perisylvische Kortex hauptsächlich linkshemisphärisch aktiviert war, war bei Frauen eine beidseitige Aktivierung im perisylvischen Kortex zu beobachten.

Da die bisher genannten Studien eher die vorderen Sprachgebiete betrachteten, wurde im Jahr 2000 ein Experiment durchgeführt, welches untersuchen sollte, ob auch in den hinteren Sprachregionen ein solcher Effekt – weniger starke Lateralisierung bei Sprachaufgaben bei Frauen – nachweisbar ist [48]. 22 männlichen und 25 weiblichen Probanden wurden kurze Geschichten erzählt, und anschließend die Geschichte in Fragmenten von nur einer Sekunde Dauer präsentiert. In einer letzten Phase wurde die Geschichte rückwärts vorgespielt. Im nächsten Schritt beantworteten die Probanden Fragen zum Gehörten. Beim Vergleich der Aktivierungen beim Hören in normaler Reihenfolge mit dem Rückwärtshören, zeigten sich bei den Frauen bilaterale Aktivierungen des mittleren temporalen Gyrus, bei den Männern hingegen ein nur linkshemisphärisch aktivierter superiorer und mittlerer temporaler Gyrus [48].

Wie aus einer Studie aus dem Jahr 2007 hervorgeht, ist beim Lernen von fremden Wörtern

bei Frauen der fusiforme Kortex bilateral aktiviert, bei Männern hingegen nur linksseitig [15]. Die sich häufig replizierende Beobachtung, dass Frauen bei verbalen Aufgaben stärker bilateral aktivieren als Männer, wurde nicht in allen Experimenten gemacht. In anderen Studien zeigen Frauen im Gegenteil eine stärker linkslateralisierte Aktivierung bei Sprachaufgaben als Männer ([88], [14], [7]).

Um herauszufinden, ob die in manchen Studien gefundene linkshemisphärische Mehraktivierung bei Frauen während verbalen Aufgaben materialspezifisch ist, wurde eine Studie entworfen, die die Erinnerungsfähigkeit und das Wiedererkennungsvermögen von Pseudowörtern und abstrakten Mustern geschlechterspezifisch bei männlichen und weiblichen Probanden untersucht [7]. Im Ergebnis zeigte sich, dass das Erkennen von Mustern eher rechtsseitige Aktivierungen hervorrief, das Erinnern und Erkennen der Pseudowörter stärkere linksseitige Aktivierungen. Die linksseitigen Aktivierungen waren bei Frauen während des Einspeicherns, Wiedererkennens und späterem Wiedererkennen von Pseudowörtern stärker ausgeprägt. Genauer gesagt zeigten Frauen währenddessen stärkere Aktivierungen im linken Hippocampus als Männer. Ein ähnlicher Effekt trat, wenn auch schwächer, auch bei den Männern auf, nämlich bei den abstrakten Mustern, wo sie stärkere rechtsseitige hippocampale Aktivierungen aufwiesen als Frauen [7].

Eine weitere fMRT-Studie die mit 9-15 Jahre alten männlichen und weiblichen Probanden durchgeführt wurde, untersuchte ebenfalls Hirnaktivierungen bei verbalen Aufgaben geschlechterspezifisch. In der ersten Aufgabe mussten Wörter nach dem Muster der Konsonanten einsortiert werden, in der zweiten Aufgabe musste die Frage beantwortet werden, ob sich zwei Wörter reimen. Im Ergebnis zeigten sich stärkere bilaterale Aktivierungen im inferioren frontalen Gyrus und superioren temporalen Gyrus, sowie eine stärkere Aktivierung des linken fusiformen Gyrus bei den Mädchen im Vergleich zu den Jungen [14].

Es gibt also zahlreiche Beispiele, aber keine eindeutige Erklärung für die Überlegenheit des weiblichen Geschlechts bei verbalen Fragestellungen. Die Theorie, dass sich Frauen bei verbalen Aufgaben eher beider Hirnhemisphären bedienen, ist zur Zeit am weitesten verbreitet und ist mit zahlreichen Studien konsistent.

1.6.2 Geschlechtsdifferente Aktivierung bei Gedächtnisaufgaben

Wie oben bereits angedeutet, gibt es Unterschiede bei den verschiedenen Gedächtnisleistungen zwischen Männern und Frauen. Frauen scheinen entsprechend ihrer Fähigkeiten eine höhere Gedächtniskapazität für verbale Inhalte aufzuweisen, Männer hingegen für visuell-räumliche Inhalte [61].

Die Fähigkeit, dreidimensionale Objekte im Geiste zu rotieren (mental rotation), bzw. bei komplexen geometrischen Figuren, die aus unterschiedlichen Perspektiven gezeichnet sind, zu urteilen, ob es sich um dieselbe Figur handelt, ist bei Männern signifikant stärker ausgeprägt als bei Frauen [63]. Man kann diese Fähigkeit als Teil des räumlichen Arbeitsgedächtnisses sehen. Die Aktivierungen bei diesen Aufgaben im fMRT unterscheiden sich zwischen Männern und Frauen: während bei Männern eine stärkere Aktivierung im superioren und inferioren parietalen Lobus vorherrscht, findet man bei Frauen Aktivierungen im rechten inferioren frontalen Gyrus, welche bei Männern nicht zu finden sind [2]. Eventuell haben die beiden Geschlechter unterschiedliche Strategien um solche räumlichen Probleme zu lösen. Der Geschlechterunterschied tritt bei diesen Aufgaben allerdings erst ab der Geschlechtsreife auf, im Gegensatz zum Unterschied im verbalen Gedächtnis, welchen man schon bei fünfjährigen Probanden findet [56]. Die Frage des Zeitpunktes ab welchem der Unterschied festzustellen ist, hängt eng mit der Vermutung zusammen, dass die Dimorphismen durch die Sexualhormone ausgelöst sind. Bei den Aufgaben des verbalen Gedächtnis ist also erst einmal nicht davon auszugehen, dass Frauen durch ihre Sexualhormone bessere Leistungen erzielen, da- wie oben erwähnt - bereits bei Kindern dieser Unterschied bemerkbar ist, diese allerdings noch keine geschlechtsspezifische Ausstattung an Sexualhormonen besitzen. Vielleicht ist dieser Dimorphismus tatsächlich durch eine unterschiedlichen Organisation des Gehirns mit einer stärkeren Rekrutierung bilateraler Areale für Sprache bei Frauen begründet. Außerdem deuten einige Studien auf eine unterschiedliche Strategie bei Männern und Frauen hin: während Aufgaben des Sprachgedächtnisses zeigen Frauen häufiger semantisches Clustering in semantischen und phonologischen Kategorien [10].

In einer großen schwedischen Studie aus dem Jahr 1997 wurden die verschiedenen Gedächtniseinheiten bei je rund 500 Frauen und Männern separat getestet [42]. Wie erwartet zeigt

ten Frauen bessere Leistungen im Bereich des verbales Gedächtnis, Männer hingegen bei räumlichen Aufgaben. Außerdem offenbarten die weiblichen Probanden eine generell bessere Leistung des episodischen Gedächtnisses, während die Leistungen des semantischen und des primären Gedächtnisses sowie beim Priming (vorbewusstes Gedächtnis) keinen signifikanten Geschlechterunterschied aufwiesen [42]. Zahlreiche andere Studien die das episodische Gedächtnis ebenfalls untersuchten unterstützen diese Beobachtung der besseren Performance des weiblichen Geschlechts, z.B. beim Erinnern an die Lokalisation von Objekten [86], beim Erinnern an Bilder [25] und Wörter, beim Wiedererkennen von Wörtern [92], beim Erinnern an Geschichten [100], beim Wiedererkennen von Gesichtern und Namen [58] sowie Gerüchen [59].

Eine fMRT-Studie aus dem Jahr 2000 untersuchte die geschlechtsspezifische funktionelle Organisation des Arbeitsgedächtnisses [88]. Die Probanden mussten hier vier verschiedene Aufgaben lösen, zwei mit Wörtern und zwei mit Nummern, welche mit einer Frequenz von 1 Hz präsentiert wurden und kategorisiert werden mussten. Je mehr Informationen hier im Arbeitsgedächtnis verarbeitet werden mussten, desto höher waren die gemessenen Aktivierungen. Aktiviert wurden Gebiete im lateralen präfrontalen Kortex, im parietalen Cortex, im supplementär motorischen Areal und im Nucleus caudatus. Die männlichen Probanden zeigten statistisch signifikant höhere bilaterale oder sogar rechtshemisphärische dominante Aktivierungen, während die Frauen vorrangig linkshemisphärisch aktivierten. Die Frauen zeigten außerdem längere Reaktionszeiten, dafür aber geringere Fehlerraten. Bei allen Aufgaben zeigten sich Aktivierungen im lateralen präfrontalen Kortex, im parietalen Kortex, im supplementär motorischen Areal und im Caudatum.

Im Jahre 2005 wurde in Kanada eine fMRT-Studie durchgeführt, welche die Hirnaktivierungen bei einer motorischen, und drei verschiedenen kognitiven Aufgaben auf Geschlechterunterschiede untersuchte. Die kognitiven Aufgaben waren die Testung der Wortgenerierungsfähigkeit, der räumliche Aufmerksamkeit und des Arbeitsgedächtnisses [8]. Zur Prüfung des Arbeitsgedächtnisses mussten die Probanden die linke oder rechte Maustaste drücken, wenn ein Pfeil nach links bzw. rechts eingeblendet wurde, und sich eine fünfstelligen Ziffer merken und danach einstellige Zahlen danach sortieren, ob sie in der fünfstelligen Ziffer vorhanden waren. Die behaviorale Analyse zeigte keine signifikanten Unterschiede

der Reaktionszeit oder der Fehlerraten von Männern und Frauen. Männer zeigten allerdings stärkere Aktivierungen. Bei genauerer Analyse waren die Mehraktivierungen bei den Männern im rechten superioren parietalen Gyrus, im rechten inferioren okzipitalen Gyrus und im linken inferioren parietalen Gyrus lokalisiert [8].

Insgesamt unterscheiden sich die Gedächtnisleistungen von Männern und Frauen erheblich. Trotzdem reicht die heute vorliegende Datenlage nicht aus, um klare Aussagen für sämtliche Komponenten des Gedächtnis zu treffen. Es gibt allerdings eindeutige Hinweise auf eine bessere Leistung der Frauen bei Aufgaben des Sprachgedächtnis, des episodisches Gedächtnis und des autobiographisches Gedächtnis, sowie auf eine bessere Leistung der Männer bei Aufgaben im Bereich des räumlichen Gedächtnis. Die Ursachen für diese Dimorphismen sind noch nicht abschließend geklärt; diskutiert werden Unterschiede durch Sexualhormone, verschiedene kognitive Lösungsstrategien und unterschiedlich genutzte zerebrale Netzwerke.

Kapitel 2

Forschungshypothese und Zielsetzung der Studie

Seit vielen Jahren werden Sprachexperimente mittels der funktionellen Magnetresonanztomographie durchgeführt, um aktivierte Areale des Gehirns nichtinvasiv zu detektieren. Bei vielen dieser Studien müssen die Probanden nicht nur Sprache lesen oder hören, sondern auch aktiv Aufgaben lösen, was häufig manuell mittels einer mitgeführten Computermaus durchgeführt wird. Bisher wurde diese Maus bei derartigen Experimenten standardmäßig mit der dominanten Hand bedient.

Einige Studien liefern Hinweise auf die enge Verknüpfung zwischen den motorischen Handarealen und einigen Spracharealen, da eine enge gegenseitige Wechselwirkung besteht, speziell zwischen den motorischen Arealen der dominanten Hand und der dominanten sprachlichen Hemisphäre – also bei Rechtshändern rechte Hand und linke Hemisphäre ([78], [93], [67], [68]). Diese Erkenntnisse führten zu der Motivation die Hypothese zu überprüfen, ob nicht die Bedienung der Computermaus mit der nicht dominanten Hand sinnvoller sei, durch die getrennte Verarbeitung der motorischen Informationen in der rechten Hemisphäre und der Sprachinformationen in der linken Hemisphäre. Hierdurch könnte zum einen eine schnellere Prozessierung erreicht werden und eine eventuell vorhandene Aktivierung von zusätzlichen linkshemisphärischen Arealen durch das Bewegen der beispielsweise dominanten rechten Hand aber ohne eigentlichen Zusammenhang

mit dem Sprachexperiment, vermieden werden. Um dies zu untersuchen wurden zwei unterschiedliche fMRT Experimente durchgeführt.

Der erste Teil des Experimentes vergleicht die rein motorischen Aktivierungen beim Maustapping – rhythmischen Klicken des Zeigefingers auf der Maus – der rechten und linken Hand bei Männern und Frauen. Der zweite Teil untersucht schließlich die Aktivierungen während eines Sprachgedächtnisexperimentes, in welchem die motorische Aktivität des linken Zeigefingers zur Bedienung einer MRT-Maus notwendig ist, um die Kategorisierungsaufgabe zu lösen. Dieses Sprachgedächtnisexperiment wurde in einer Vorläuferstudie bereits unter Benutzung der rechten Hand durchgeführt, diese Daten wurden für die Auswertung herangezogen, um die Aktivierungen bei Benutzung der linken Hand mit denen bei Benutzung der rechten Hand zu vergleichen.

Folgende Fragen sollen beantwortet werden:

1. Unterscheiden sich die Aktivierungen beim Maustapping mit der dominanten, rechten Hand in der linken Hemisphäre von den Aktivierungen in der rechten Hemisphäre beim Maustapping mit der linken Hand? Sind aufgrund einer Lateralisierung und Asymmetrie im motorischen System mehr motorische Areale aktiviert beim Bewegen der dominanten Hand?
2. Wie unterscheiden sich die Aktivierungen bei einem Sprachgedächtnisexperiment wenn die linke statt der rechten Hand verwendet wird? Liegen beim Verwenden der rechten Hand stärkere linksseitige Aktivierungen vor? Gibt es motorische Areale, die bei Verwenden der rechten Hand beidseitig und bei Verwenden der linken Hand nur rechtsseitig aktiviert sind?
3. Findet man während der Enkodierung von neuem verbalen Material beim Verwenden der rechten, dominanten Hand stärkere linksseitige Aktivierungen als beim Verwenden der linken Hand? Welche Areale sind das?

4. Werden die Ergebnisse vorangehender Studien bestätigt, in denen sich eine Linkslateralisierung für die Enkodierung von neuen Wörtern zeigte?
5. Unterscheiden sich die Aktivierungen beim Maustapping mit den beiden Händen bei Männern und Frauen?
6. Sind die Reaktionszeiten und Fehlerraten abhängig vom Bekanntheitsgrad der Wörter, also davon, ob die Probanden sie bereits gesehen haben? Erwartet werden längere Reaktionszeiten und größere Fehlerraten für neues Material.
7. Gibt es geschlechtsspezifische Unterschiede bei Fehlerraten und Reaktionszeiten im Sprachgedächtnisexperiment zwischen Männern und Frauen?
8. Gibt es Unterschiede bei Fehlerraten und Reaktionszeiten je nachdem, ob zum Beantworten per Mausklick die rechte oder linke Hand verwendet wurde?
9. Können die Ergebnisse aus vorangegangenen Studien, die sich mit geschlechtsspezifischen Aktivierungen bei verbalen Aufgaben beschäftigen, repliziert werden, indem bei Männern stärkere Aktivierungen bei den verbalen Aufgaben auftreten und diese stärker linkslateralisiert sind als bei Frauen?

Kapitel 3

Material und Methoden

3.1 Probanden

Die dem Experiment zugrundeliegende Stichprobe bestand aus jeweils 22 Männern und Frauen, die Gesamtanzahl der untersuchten Probanden betrug also $N = 44$. Die Ergebnisse von 20 Probanden, 10 Frauen und 10 Männern, wurden einer früheren Studie entnommen. In dieser Studie wurde in analoger Weise dasselbe Sprachgedächtnisexperiment durchgeführt, mit dem einzigen Unterschied, dass die Probanden hier die MRT-Maus mit der rechten Hand betätigten. Die beiden Stichproben unterschieden sich nicht signifikant bezüglich des Alters und Bildungsstandes. Es konnten nicht dieselben Probanden aus der ersten Studie untersucht werden, da dies einen Retest-Bias beim Sprachgedächtnisexperiment verursacht hätte, hätten die Probanden die Wörter bzw. Pseudowörter bereits vor dem Experiment gesehen. Mittels des Edinburgh Handedness Tests (siehe dazu Kapitel 3.2.2) wurde sichergestellt, dass alle Teilnehmer eindeutig Rechtshänder sind. Die Fragestellung der Studie basierte auf der Annahme, dass das Sprachzentrum in der linken Hemisphäre befindlich ist. Da dies bei 30% der Linkshändern nicht der Fall ist (siehe dazu Kapitel 1.2), stellt die reine Rechtshändigkeit der Probanden eine imperative Voraussetzung für deren Eignung dar. Die Probanden wurden gebeten den Gesundheitsfragebogen PHQ-D (siehe dazu Kapitel 3.2.3) auszufüllen, um die Teilnahme psychisch kranker Probanden an der Studie auszuschließen.

3.2 Methoden und Neuropsychologische Tests

3.2.1 Funktionelle Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie ist ein bildgebendes Verfahren, bei welchem Schnittbilder des menschlichen Körpers erstellt werden. Der Patient wird zunächst einem Magnetfeld ausgesetzt, was eine Ausrichtung der Kernspins der Wasserstoffatome in Richtung des äußeren Magnetfeldes zur Folge hat (Längsmagnetisierung). Eine elektromagnetische Welle hoher Frequenz wird nun eingestrahlt, welche bei geeigneter Wahl zu einer Auslenkung des Kernspins um 90° führt (Quermagnetisierung). In dieser Ausrichtung beginnt eine Präzessionsbewegung, welche eine Wechselspannung in der Empfangsspule induziert. Durch Spin-Spin-Wechselwirkungen beginnen sich die Spins zu dephasieren, was auch als T2-Relaxation bezeichnet wird. Das Zurückklappen der Spins in die ursprüngliche Ebene, bei dem elektromagnetische Strahlung emittiert wird, wird auch als Spin-Gitter-Wechselwirkung oder T1-Relaxation bezeichnet [46].

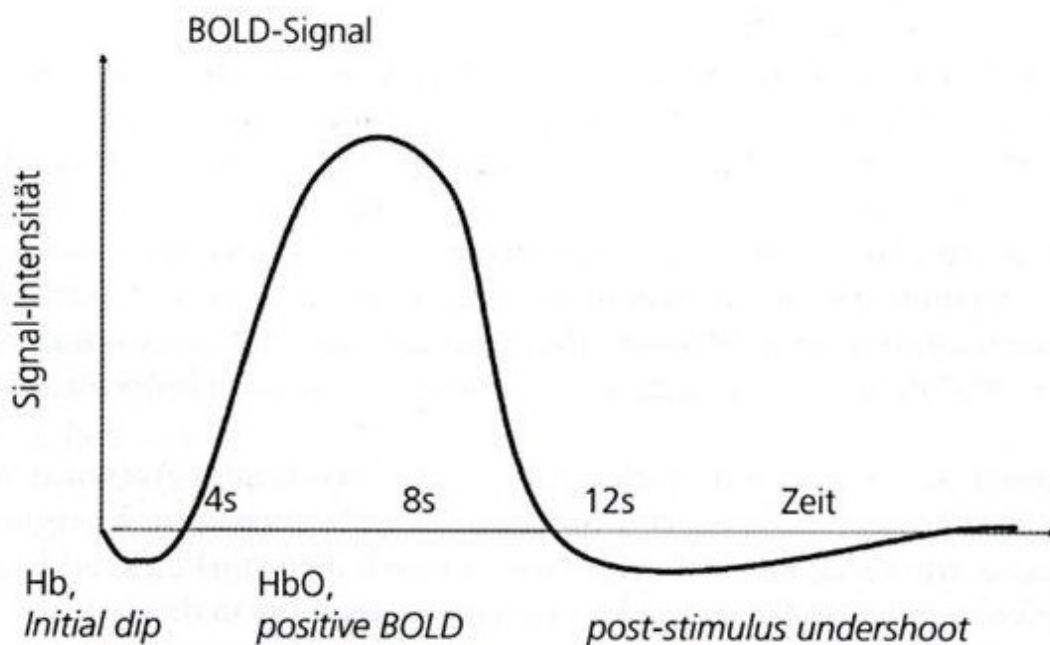


Abbildung 3.1: Verlauf des BOLD-Signals nach Stimulation mit initial dip und maximaler Reaktion nach 4-6s. Abbildung aus [46]

Bei der funktionellen Magnetresonanztomographie werden im Gegensatz zur konventionellen MRT nicht nur anatomische Strukturen dargestellt, sondern auch Bereiche im Gehirn, in denen sich der Sauerstoffverbrauch und die Durchblutungsrate erhöht und somit indirekt die neuronale Aktivierung. Die Detektion eines veränderten Signals durch Ab- oder Zunahme des sauerstoffhaltigen Hämoglobins in bestimmten Arealen wird als BOLD-Effekt (Blood Oxygen Level Dependent) bezeichnet, Grundbedingung für die Darstellung ist also die Veränderung des Sauerstoffgehaltes des Blutes, welche durch spezielle T2-gewichtete Messsequenzen detektiert werden. Durch während der synaptischen Aktivität freigesetzte Signalmoleküle verändert sich der Gefäßtonus in den Arteriolen, bei Vasodilatation erhöht sich der Blutfluss. Dieser erhöhte Blutfluss sorgt trotz vermehrt stattfindender Glykolyse für ein Überangebot an Sauerstoff, welcher letztlich zu der erhöhten Oxygenierung des Kapillarstromgebietes führt, die detektiert werden kann [60]. Die Detektion gelingt durch die unterschiedlichen magnetischen Eigenschaften von Oxy- und Deoxyhämoglobin. Deoxyhämoglobin besitzt eine höhere magnetische Suszeptibilität, wodurch es im Gesamtfeld durch Suszeptibilitätsartefakte zur Signalabnahme kommt. Bei einem Sauerstoffüberschuss wird dieser hemmende Einfluss geringer (es ist Vergleich zum Ruhezustand ein höherer Anteil an Oxyhämoglobin vorhanden) und das Signal während der T2*-Relaxation nimmt zu.

Somit erklärt sich auch der in Abbildung 3.1 sichtbare initiale Abfall der Signalintensität. Der Sauerstoffbedarf steigt sofort mit der Aktivierung, aber der vermehrte Blutfluss beginnt erst mit einer Latenzzeit von 1-2 Sekunden, wodurch in den ersten Sekunden zunächst vermehrt Deoxyhämoglobin vorhanden ist und das Signal zunächst abgeschwächt ist.

3.2.2 Edinburgh Handedness Inventory (EHI)

Bei dem erstmals 1971 von Oldfield [75] publizierten EHI handelt es sich um einen standardisierten, validen Fragebogen mit hoher Retest-Reliabilität [79]. Es werden zehn Alltagsaktivitäten wie z.B. Schreiben oder Zähneputzen abgefragt, der Proband muss sich jeweils entscheiden ob er die Tätigkeit mit der linken oder der rechten Hand ausführt. Wird die Tätigkeit eindeutig mit der rechten oder linken Hand vollzogen, werden zwei

Kreuze in die jeweilige Handspalte geschrieben. Vollzieht der Proband diese Tätigkeit entweder mit links oder mit rechts wird ein Kreuz zu jeder Hand gezählt. Zur Auswertung wird der Lateralitätsquotient berechnet, indem die Summe der Kreuze von der linken Hand von der Summe der Kreuze von der rechten Hand abgezogen wird. Nun wird die Differenz durch die Gesamtzahl der Kreuze dividiert und mit 100 multipliziert. Bezeichnen wir mit K_r die Kreuze auf der Rechten, sowie mit K_l , jene auf der linken Seite, ergibt sich für den Lateralitätsquotienten L also:

$$L = \frac{K_r - K_l}{K_r + K_l} \cdot 100.$$

Ein Lateralitätsquotient kleiner als 0 bedeutet nach Oldfield Linkshändigkeit, -100 eindeutige Linkshändigkeit und 100 für eindeutige Rechtshändigkeit.

In diese Studie wurden ausschließlich Probanden mit einem Lateralitätsquotient von über 80 eingeschlossen.

3.2.3 Gesundheitsfragebogen Prime MD Patient Health Questionnaire PHQ-D

Der Gesundheitsfragebogen PHQ-D dient dem schnellen Diagnostizieren von psychischen Störungen, insbesondere Depressionen, Angststörungen, somatoforme Störungen, Essstörungen und Alkoholabusus [89]. Weiterhin ermöglicht der Test eine Einschätzung über den Schweregrad vorhandener Störungen. Die 15 Items umfassende Kurzfassung des Tests wurde bereits vor der Einladung der Probanden vorab verschickt um Personen mit psychischen Auffälligkeiten sofort herauszufiltern und von der Studie auszuschließen. Die Komplettversion des Fragebogens umfasst 78 Items, für jedes Item gibt es 4 Antwortmöglichkeiten in Abhängigkeit von Häufigkeit, Ausprägtheit und Vorhandensein des Symptoms. Die zugrundeliegenden Diagnosekriterien stammen aus dem Diagnostischen und Statistischen Manual Psychischer Störungen DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994). Der PHQ-D ist hinsichtlich seiner Durchführung und der Auswertung standardisiert und ist als objektiv anerkannt. Die Reliabilität für die kontinuierlichen Skalen beträgt $r = 0.88$ für das Depressionsmodul, sowie $r = 0.79$ für das Somatisierungsmodul. Die Test-Retest-Reliabilität des Depressionsmoduls liegt zwischen $ICC=0.81$ und $ICC=0.96$ [36]. Im Ver-

gleich zu anderen Gesundheitsfragebögen, etwa dem Hospital Anxiety and Depression Scale [90, 64], zeichnet sich der PHQ-D durch eine höhere Validität aus.

3.2.4 Experimentelles Design

Blockdesign

In diesem fMRT-Standardparadigma wechseln sich experimentelle und kontrollierte Bedingungen ab. Es wird abwechselnd in mehreren Durchgängen das BOLD-Signal detektiert, sowohl bei vorhandener, als auch bei nicht vorhandener experimenteller Stimulation. Die Ruhephase wird dabei OFF-Bedingung; die Experimentalbedingung auch ON-Bedingung genannt. Statistische Vergleiche der ON- und OFF-Bedingung ermöglichen das Treffen von Aussagen über Aktivierungen während der ON-Bedingung bezogen auf die Ruhebedingung. Mittels Substraktionsdesign kann die Mehraktivierung während der ON-Bedingung ermittelt werden, indem die OFF-Bedingung von der ON-Bedingung subtrahiert wird [46].

Maustapping-Paradigma

Es handelt sich um ein Blockdesign bestehend aus 8 Blöcken. Während der ersten 8 Scans (24s) wird ein Fixationskreuz mit dem Buchstaben R gezeigt, was den Probanden dazu auffordert, die Maus in der rechten Hand zu halten (OFF-Bedingung). Der Proband ist instruiert während der nächsten 16 Scans (48s) jedes Mal wenn eine Raute aufleuchtet abwechselnd mit Zeige- und Mittelfinger die Maus zu betätigen (ON-Bedingung). Die Frequenz der Fingerbewegung beträgt 1 pro Sekunde. Im Anschluss wird dem Probanden ein Fixationskreuz mit dem Buchstaben L für links präsentiert während 8 Baseline-Scans. Daraufhin folgen weitere 16 Scans während der Proband im gleichen Rhythmus der aufleuchtenden Rauten (1 pro Sekunde) die Maus mit der linken Hand abwechselnd mit Zeige- und Mittelfinger betätigt. Diese vier Phasen werden zweimal durchlaufen.

Sprachparadigma

Nach Beendigung des Maustapping-Paradigmas folgt zunächst eine fünfminütige Lernphase, in welcher der Proband das angezeigte Material lediglich betrachtet, aber selbst inaktiv

bleibt. Es werden dem Probanden entweder deutsche Substantive oder Pseudowörter im Wechsel mit geometrischen Figuren präsentiert, die Pseudowörter bestehen aus zwei Silben und ergeben keinen Sinn (z.B. Teubed).

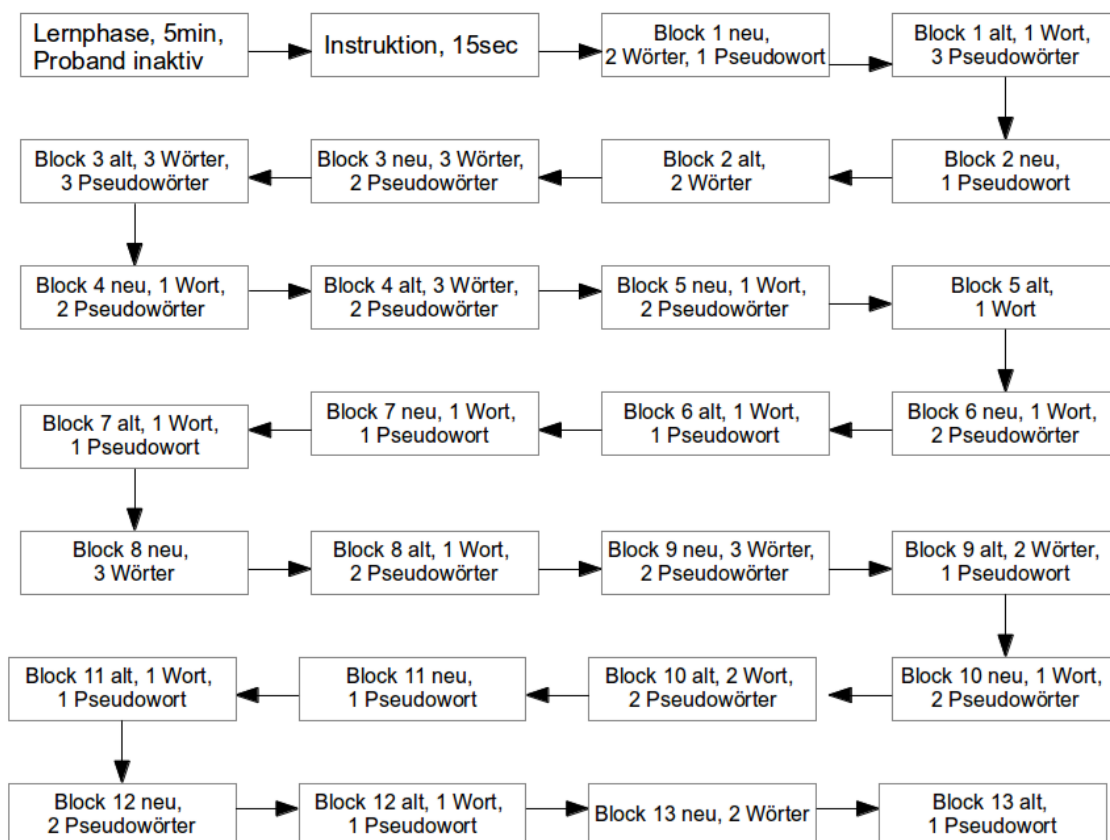


Abbildung 3.2: Ablaufskizze des Sprachparadigmas, “alt” bedeutet, das Wort oder Pseudowort wurde den Probanden bereits in der Lernphase präsentiert, “neu” bedeutet, dass der Proband das Wort oder Pseudowort noch nicht gesehen hat

Im Anschluss wird dem Probanden 15 Sekunden lang eine Instruktion zur Sprachaufgabe eingeblendet. Das Sprachparadigma ist ebenfalls ein Blockdesign mit 26 Blöcken. In diesem Teil des Sprachexperimentes war der Proband dazu aufgefordert, die linke Maustaste zu betätigen wenn das Wort sinnvoll ist, und die rechte Maustaste, wenn das Wort sinnlos ist. Es wurden für diesen Teil des Experimentes sowohl Wörter gezeigt, die schon in der Lernphase eingeblendet wurden, als auch bisher unbekanntes Material. Es werden 13

Blöcke mit bereits gezeigten (“alten”) und 13 Blöcke mit noch unbekanntem Wörtern abwechselnd präsentiert. Die Blöcke beinhalten zwischen einem und sechs Wörter, wobei jedes Wort zwei Sekunden lang angezeigt wird und im Anschluss zwei Sekunden lang ein Fixationskreuz. Zwischen Wort und Fixationskreuz ist jeweils eine zeitliche variable Pause zwischengeschaltet, die 2 bis 2,7 Sekunden lang ist, um zu vermeiden, dass der Proband exakt weiss, wann das nächste Wort eingeblendet wird (siehe Abbildung 3.2).

Es soll an dieser Stelle bereits vermerkt werden, dass die Aktivitäten bei Unterscheidung zwischen Wörtern und Pseudowörtern bereits in einer vorangegangenen Studie untersucht wurde und keinen signifikant unterschiedlichen Effekt der Hirnaktivität ergeben hat, deshalb wurde sich in dieser Studie auf die Unterscheidung zwischen bereits gesehenen Wörtern (alt) und noch nicht gesehenen Wörtern (neu), zwischen männlichen und weiblichen Probanden und zwischen dem Betätigen der Maus mit der rechten oder der linken Hand fokussiert.

3.3 Ablauf und Datenakquisition

Den Probanden wurde vorab die kurze Version des Gesundheitsfragebogen PHQ-D per Mail geschickt. Im Falle eines unauffälligen Fragebogens wurden die Probanden eingeladen, und füllten zunächst in der Vorbereitungsphase den allgemeinen MRT-Fragebogen sowie den Händigkeitsfragebogen EHI und die vollständige Version des PHQ-Ds aus. Stellte sich bei der Auswertung heraus, dass es sich um psychisch gesunde, eindeutig rechtshändige Probanden handelt, wurde zunächst eine Simulation der Maustapping-Aufgabe mit einem Laptop außerhalb des Tomographen durchgeführt, sowie die Instruktionen für beide Teile des Experimentes zum gründlichen Durchlesen verteilt. Nun erfolgte die Lagerung der Patienten im Tomographen, nachdem alle metallischen Gegenstände von Körper und Kleidung entfernt wurden. Es erfolgte ein doppelter Hörschutz mittels Schaumstoffstöpseln und Kapselgehörschutz, der Kopf wurde zusätzlich zwecks Bewegungsbegrenzung mit Schaumstoffkissen fixiert. Die Präsentation der Experimente im Tomographen wurde mittels eines Beamers, einer Leinwand und einem Spiegel in der Kopfspule gewährleistet. Die gesamte Versuchsdauer pro Proband betrug 60 Minuten. Im Tomographen erfolgte zunächst

die Maustapping-Aufgabe, dann die Lernphase des Sprachgedächtnisexperimentes und schließlich die Kategorisierungsaufgabe des Sprachgedächtnisexperimentes. Die Probanden erhielten eine Aufwandsentschädigung von 10 Euro.

Es handelt sich um einen 3 Tesla-Ganzkörpertomographen von Philips mit Standardkopfspule. Es wurde eine T2*gewichtete, echoplanare Bildgebungssequenz gewählt, mit folgenden Einstellungen: einer Schichtdicke von 3,6 mm, einer Time to Repeat (TR) von 3,0 s, einer Time to Equal (TE) von 35 ms, einem Flipwinkel von 90°, einem Field of View von 230 mm, und einer räumlichen Auflösung von 3,6 mm x 3,6 mm x 3,6 mm. Das Maustapping-Paradigma besteht aus 96, die Lernphase des Sprachgedächtnisexperimentes aus 100 und der Hauptteil des Sprachgedächtnisexperimentes aus 156 Messungen.

3.4 fMRT-Datenauswertung

Die Auswertung der fMRT- Daten erfolgt in verschiedenen Schritten und findet mittels des Programmes Statistical Parametric Mapping 5 (SPM5) statt. SPM5 ist eine MatLab-Applikation und wurde vom Functional Imaging Laboratory des Institute for Cognitive Neurology, Universität London entwickelt ¹.

Zunächst findet eine Vorverarbeitung der Daten mit Bewegungskorrektur, räumlicher Normalisierung und räumlicher Glättung statt, anschließend eine First-Level-Analyse, die der Berechnung von Kontrasten bei den einzelnen Probanden dient, und als letzten Schritt eine Second-Level-Analyse, die allgemeine Aussagen über die gesamte Stichprobe liefern kann.

3.4.1 Vorverarbeitung der fMRT-Daten

Bewegungskorrektur

Magnetresonanztomographische Aufnahmen sind aufgrund von Bewegungen des Patienten grundsätzlich fehlerbehaftet. Selbst bei Ausbleiben von willkürlichen Bewegungen, können passive Bewegungen durch Schlucken, Atmen und den zerebralen Blutfluss nicht unterbunden werden. Diese Bewegungen führen zu einer räumlichen Verschiebung der signalgeben-

¹<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>

den Substanz im Messraum zwischen den verschiedenen Aufnahmen. Aufgrund der hohen räumlichen Auflösung bei fMRT-Untersuchungen von $1\text{-}4\text{ mm}^3$, verursachen selbst kleinste Bewegungen bereits Störungen. Mittels mathematisch-statistischer Korrekturalgorithmen kann die Bewegung des Kopfes abgeschätzt und der durch die Bewegungen entstandene Fehler korrigiert werden. Hierfür wird ein Referenzscan, durch den die Originalposition definiert wird, benötigt. Dies ist meist der erste Scan der Aufnahmereihe. Zur Korrektur werden Abweichungen von der Originalposition mittels sechs Bewegungsparametern beschrieben: Translationsbewegungen in x - y - oder z - Richtung, Rotationsbewegungen durch Neigung des Kopfes, Scherung des Kopfes oder Drehung des Kopfes. Verschiebt sich das Gehirn zwischen zwei Aufnahmen um den Bruchteil eines Voxels (Volumenelement), so ergeben sich insbesondere an anatomischen Grenzen, z.B. zwischen grauer und weißer Hirnsubstanz, signifikante Unterschiede in der Signalintensität. Durch einen Interpolationsalgorithmus und vielmaliges Wiederholen der Berechnung mit verschiedenen Verschiebeparametern wird die Abweichung zwischen Referenz- und Arbeitsscan minimiert. [46].

Räumliche Normalisierung

Durch diesen Teil der Vorverarbeitung wird sichergestellt, dass definierte Voxel trotz individueller anatomischer Beschaffenheit die gleiche Struktur präsentieren. Dies ist die Voraussetzung dafür, die Signalintensitäten der unterschiedlichen Probanden miteinander vergleichen zu können (Gruppenanalyse). Zunächst muss die Aufnahme in einer definierten Standardausrichtung reorientiert werden. Hierbei werden wie bei der Bewegungskorrektur sechs Transformationsparameter bestimmt, die zunächst nur Positionsveränderungen zulassen. Im zweiten Schritt werden Transformationen durchgeführt, die auch Größenveränderungen und Scherungen in der x - y - und z - Ebene zulassen. Diese linearen Transformationen werden für Teilbereiche des Gehirns isoliert bestimmt, um eine höhere Genauigkeit zu erreichen. Die Genauigkeit bestimmt sich über die Summierung der Abweichungsquadrate zwischen individuellem Gehirn und einem Referenzgehirn [46]. Als Referenzgehirn wurde hier das von Talairach entwickelte Standardgehirn verwendet [91] mit einer Voxelgröße von $2\text{x}2\text{x}2\text{ mm}^3$. Durch diese Anpassung an das Talairach-Standardgehirn war es nun in der folgenden Auswertung möglich, Koordinaten von aktivierten Arealen mittels des

Talairach-Koordinatensystems anatomischen Lokalisationen genau zuzordnen.

Räumliche Glättung

Je nach Größe der neuronalen Netzwerke, die analysiert werden, sind die Aktivierungen einzelner Voxel nicht unabhängig voneinander. Analysiert man also größere, eine funktionelle Einheit formende Strukturen, ist es günstiger, diese Abhängigkeit zwischen verschiedenen Voxeln in der Analyse zu berücksichtigen. Es werden durch die räumliche Glättung Messfehler eliminiert und das Signal-Rausch-Verhältnis erhöht. Alle Voxelwerte werden durch den gewichteten Mittelwert des jeweiligen Voxels und seiner Nachbarn in allen drei Raumrichtungen ersetzt. Die Gewichtung erfolgt entsprechend der Gauss'schen Normalverteilungskurve, um die Verteilung der Werte der Normalverteilung anzunähern [46]. Der wichtigste Parameter der Glättung ist die Halbwertsbreite, oder full width at half maximum (FWHM). Dieser Wert gibt an, ab welcher räumlichen Distanz das Signal eines Voxels noch zur Hälfte in die Berechnung der Glättung mit einbezogen wird. Je größer der FWHM-Wert, desto unschärfer wird das Bild. Es wurde in dieser Auswertung eine dreidimensionale 6x6x6mm-FWHM Gauss-Filtermaske verwendet.

Zeitliche Filterung

Nicht alle Signalveränderungen, die im Tomographen während eines Experiments detektiert werden, werden tatsächlich durch den BOLD-Effekt verursacht. Es existieren hoch- und niederfrequente Signaländerungen, die durch Artefakte entstehen. Die hochfrequenten Änderungen entstehen z.B. durch Atmung und Puls, die niederfrequenten können durch veränderte Messempfindlichkeit des Tomographen im Laufe des Experiments, z.B. durch Erwärmung der Spule, hervorgerufen werden. Da sich die BOLD-Antwort aus physiologischen Gründen immer mit einer gewissen definierten Trägheit vollzieht, können diese hoch- und niederfrequenten Signaländerungen herausgefiltert werden. Es wurde hier eine Hochpassfilterung durchgeführt, um niederfrequente Signaländerungsartefakte zu minimieren.

3.4.2 Statistische Auswertung

Im Anschluss an die Vorverarbeitung der Daten kann die statistische Auswertung begonnen werden. Diese gliedert sich in zwei Abschnitte: zunächst werden auf intraindividuellem Probandenebene reizkorrelierte, signifikante Signalanhebungen ermittelt (First Level Analysis). In einem zweiten Schritt (Second Level Analysis) wird diese reizkorrelierte Signalanhebung der gesamten Stichprobe untersucht.

Die Auswertung ist modellbasiert, es wird sich des Allgemeinen Linearen Modells bedient. Abhängig vom Experimentaufbau wird eine Vorhersage getroffen, wie die Aktivierung verlaufen wird (bei Reizpräsentation oder Bewegung Mehraktivierung im Vergleich zu den Ruhescans). Diesen vorhergesagten Signalverlauf nennt man Prädiktor. Danach wird überprüft, inwiefern die tatsächliche Aktivierung dem Modell entspricht (Residualvarianz). Der Prädiktor stellt die unabhängige Variable dar, der tatsächliche Signalverlauf die abhängige Variable. In der Folge wird für jeden Voxel eine Regressionsanalyse gerechnet, und man erhält für jeden Voxel einen t-Wert [46].

Werden mehrere Prädiktoren definiert, um den Signalverlauf genauer zu beschreiben, wird jeder Prädiktor mit einem bestimmtem Regressionsgewicht multipliziert, und die folgende Berechnung bleibt keine einfache lineare Regressionsanalyse, sondern eine multiple Regressionsanalyse.

Die Auswertung des ersten Versuchsabschnittes diente dem Vergleich der beiden Bedingungen Tappen mit der rechten Hand und Tappen mit der Linken. Zunächst wurden für jeden Probanden Individualanalysen durchgeführt, um die jeweiligen Effektstärken zu ermitteln. In der Second Level Analyse wurde eine Random Effects Analyse über alle Effektstärken mittels Einstichproben-t-Tests durchgeführt, um eine Aussage über die gesamte Population machen zu können.

Im zweiten Abschnitt, dem Sprachgedächtnisexperiment, wurden mehrere Kontraste berechnet. Aktivierungen bei bekannten Pseudowörtern, bei bekannten Wörtern, bei unbekanntem Pseudowörtern und bei unbekanntem Wörtern, sowie die Mehraktivierung bei bekannten Wörtern und Pseudowörtern im Vergleich zu den unbekanntem (Kontrast $\text{alt} > \text{neu}$), und die Mehraktivierung bei unbekanntem Wörtern und Pseudowörtern im Vergleich zu den bekannten (Kontrast $\text{neu} > \text{alt}$).

Die Second Level Analyse des Maustapping- Experimentes dient dazu, anhand der Kontrastdaten aller Probanden aus der First Level Analyse die Fragestellungen zu beantworten, ob es einen Unterschied beim Betätigen der Maus mit der dominanten rechten oder mit der nicht dominanten linken Hand gibt, und ob signifikante Unterschiede zwischen den Geschlechtern vorhanden sind. Dafür wird eine zweifaktorielle Varianzanalyse (ANOVA, Analysis of Variance) mit den beiden Faktoren Handseite und Geschlecht durchgeführt. Beide Faktoren können jeweils in zwei verschiedenen Ausprägungsgraden vorliegen, Handseite links oder rechts, und Geschlecht weiblich oder männlich. Der Faktor Handseite ist hierbei abhängig, da die gleichen Probanden mit rechts oder links geklickt haben, der Faktor Geschlecht ist unabhängig, da es sich bei männlichen und weiblichen Probanden um unterschiedliche Individuen handelt. Es wird ebenfalls im Programm SPM5 eine solche ANOVA mit full factorial design erstellt. Das Programm erlaubt es, im Nachhinein alle möglichen interessierenden Kontraste zu definieren und berechnen. Der Haupteffekt zeigt auf, ob der Faktor überhaupt einen Einfluss auf die Aktivierung hat. Die Handseite lieferte einen Haupteffekt, das Geschlecht allerdings nicht. Aufgrund des fehlenden Haupteffektes des Geschlechtes kann bei dieser ANOVA auch keine Interaktion der beiden Faktoren gefunden werden. Weiterhin wurden hierbei die Kontraste rechte Handseite>linke Handseite, linke Handseite>rechte Handseite und die Deaktivierungen beim Klicken mit der rechten oder linken Hand berechnet. Von besonderem Interesse waren in der Auswertung Areale, die mit dem motorischen Kortex assoziiert sind, wie beispielsweise der Supplementär Motorische Kortex (SMA).

Im zweiten Versuchsabschnitt wurde zweimalig eine zweifaktorielle ANOVA durchgeführt. Die erste ANOVA wurde mit den beiden Faktoren Bekanntheit und Geschlecht erstellt. Die Händigkeit ging in diese ANOVA nicht ein, es wurden nur Kontraste verwendet, die beim Verwenden der linken Hand entstanden sind. Als Ergebnis wurden wieder die beiden Haupteffekte der Faktoren Geschlecht und Bekanntheit, sowie die Interaktion der Faktoren ausgewertet. Des Weiteren wurden die Kontraste weiblich>männlich, männlich>weiblich, alt>neu und neu>alt berechnet. In der abschließenden Auswertung wurden die Kontraste

alt>neu und neu>alt jeweils nur für Männer und Frauen betrachtet.

In der zweiten ANOVA folgte nun auch die Auswertung der Händigkeit. Die beiden Faktoren waren hier Handseite und Geschlecht. Es wurde nur der Kontrast neu>alt aus der First Level Analyse für die ANOVA verwendet, da die Aktivierungen bei der Enkodierung neuen Materials besonders interessieren. Es wurden jeweils wieder die beiden Haupteffekte betrachtet, anschließend die Interaktion der beiden Faktoren. Nun wurden die geschlechtsspezifischen Kontraste männlich>weiblich und weiblich>männlich berechnet und die Kontraste links>rechts und rechts>links. Teil der weiterführende Auswertung war die Berechnung der Kontraste links>rechts und rechts>links jeweils nur bei Männern und Frauen, sowie Männer links>Frauen links, Männer rechts>Frauen rechts und umgekehrt (Frauen rechts>Männer rechts und Frauen links>Männer links). Die aktivierten Areale wurden durch Vergleich der Koordinaten mit den aus dem stereotaktischen Atlas von Talairach and Tournoux erhalten [91].

Korrektur für multiple Testungen: Familywise Error Correction (FWE) und False Discovery Rate (FDR)

Die statistische Auswertung großer Datenmengen, wie die Datensätze der funktionellen Magnetresonanztomographie, welche Tausende von Korrelationsanalysen pro Proband erfordern, sorgt für eine massive Alphafehler-Kumulierung. Deshalb müssen Korrekturalgorithmen angewendet werden, um die Anzahl der falsch-positiven Voxel zu minimieren. Im Auswertungsprogramm SPM5 sind verschiedene Methoden integriert, um den p -Wert zu korrigieren und die Wahrscheinlichkeit des Alphafehlers zu vermindern.

Eine solche Methode ist die Familywise Error Correction (FWE-Korrektur). Diese beruht auf der Random Field Theory [73]. Anhand dieser Theorie wird für jeden einzelnen Voxel die Aktivierungswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit der angrenzenden Voxel berechnet. Wenn sich nun ein Voxel inmitten stark aktivierter anderer Voxel befindet, ist die Wahrscheinlichkeit hoch, dass dieser Voxel ebenfalls aktiviert ist. Dieses Verfahren wurde spezifisch für abhängige Stichproben entwickelt, was bei den fMRT-Daten der Fall ist. Durch die FWE-Korrektur wird die Wahrscheinlichkeit eines jeden Voxels, falsch-positiv aktiviert zu sein, auf unter 5% minimiert [73].

Die False Discovery Rate (FDR-Korrektur) basiert auf einer anderen Überlegung. Hier wird ein gewisser prozentualer Anteil an falsch-positiven Voxeln im Gesamtbild in Kauf genommen und dieser Anteil wird reguliert (nicht mehr als 5%). Es ist hierbei nicht bekannt, welche Areale falsch-positiv sind. Der Vorteil dieser Korrektur liegt darin, dass die FDR-Korrektur abhängig von der Gesamtaktivität ist. Sind also viele Areale aktiviert, ist die Korrektur strenger, bei nur spärlichen Aktivierungen liberaler [27].

Eine weitere Möglichkeit der Korrektur des p -Wertes ohne Verwendung der Familywise Error Correction oder der False Discovery Rate ist es, die Voxelgrenze hochzusetzen. Dieser Korrekturansatz beruht auf der Überlegung, dass wahrhaftige neuronale Aktivierung immer in mehreren zusammenhängenden Voxeln stattfinden muss. Man ist mit Hilfe von Monte Carlo-Simulationen und Probandenstudien zu dem Schluss gekommen, dass eine Grenze von 70 zusammenhängenden, aktivierten Voxeln ausreichend ist, um einen unkorrigierten p -Wert von 0,005 einer Korrektur für multiple Vergleiche zu unterziehen ([39], [22]). Dementsprechend wurde in der Auswertung der Daten entweder einer der im SPM5-Programm implementierten Korrekturfilter (FWE- oder FDR-Filter) verwendet, oder eine Erhöhung der Voxelgrenze von 10 auf 70 durchgeführt, um eine Korrektur des p -Wertes für multiple Vergleiche zu erzielen. Der jeweilige verwendete Korrekturalgorithmus ist bei den im folgenden Kapitel vorgestellten Ergebnissen immer angegeben.

3.4.3 Reaktionszeiten und Fehlerraten

Die Zeitpunkte der Stimuluspräsentation im Sprachgedächtnisexperiment als auch der Reaktionen der Probanden sowie die verwendete Taste beim Zuordnen der Wörter wurde in Logfiles aufgezeichnet. Hieraus konnten die Reaktionszeiten der Probanden (Zeitspanne von Stimuluspräsentation bis Reaktion) als auch deren Fehlerraten berechnet werden. Die Daten aus den Logfiles wurden in das Statistikprogramm SPSS eingelesen und hier weiter verarbeitet. Für die Reaktionszeit wurde vom Zeitpunkt der Reaktion der Zeitpunkt der Stimuluspräsentation subtrahiert, und das Ergebnis mit 100 multipliziert, um die Einheit Millisekunden zu erhalten. Für Wörter bzw. Pseudowörter wurden Ziffern (1 und 2) codiert, diese wurden mit der Antwort der Probanden verglichen, hieraus wurde der Prozentsatz der richtig zugeordneten Wörter und die Fehlerraten errechnet. Hat der Proband

überhaupt nicht reagiert, wurde dies als Fehler gewertet. Die Reaktionszeiten und Fehlerraten wurden nun verglichen mit den vorliegenden Reaktionszeiten und Fehlerraten beim Verwenden der rechten Hand in demselben Experiment, um zu ermitteln, ob die verwendete Handseite signifikante Unterschiede verursacht.

Anschließend erfolgte die eigentliche statistische Auswertung dieser Daten ebenfalls mittels des Statistikprogrammes SPSS. Hierfür wurden verschiedene zweifaktorielle ANOVAS durchgeführt, um alle Forschungshypothesen zu beantworten und zu überprüfen, ob es signifikante Unterschiede der Reaktionszeiten und Fehlerraten abhängig vom Geschlecht oder der Handseite gibt. Eine Übersicht über die berechneten ANOVAS bietet Tabelle 3.1.

Tabelle 3.1: Übersicht über zweifaktorielle ANOVAs zur Auswertung der behavioralen Daten mittels SPSS

ANOVA	1.Faktor	2.Faktor	Handseite
1.	Handseite	Reaktionszeit	rechts + links
2.	Geschlecht	Reaktionszeit	links
3.	Geschlecht	Reaktionszeit	rechts
4.	Geschlecht	Reaktionszeit	rechts + links
5.	Handseite	Fehlerrate	rechts + links
6.	Geschlecht	Fehlerrate	links
7.	Geschlecht	Fehlerrate	rechts
8.	Geschlecht	Fehlerrate	rechts + links

Kapitel 4

Ergebnisse

4.1 Maustapping-Paradigma

Zunächst wurden die Aktivierungen beim rhythmischen Betätigen der MRT-Maustaste für die beiden Handseiten miteinander verglichen. In der ANOVA der Second Level Analyse konnte ein Haupteffekt für den Faktor Handseite gefunden werden (FWE-Korrektur; $p=0,001$; 10 Voxel).

Tabelle 4.1: Areale, die beim rhythmischen Klicken auf der Maus mit der rechten Hand größere Aktivierungen aufweisen als beim rhythmischen Klicken mit der linken (Kontrast rechts>links, $p=0,001$, Schwelle bei 10 zusammenhängenden Voxeln, FWE- korrigiert)

rechtshemisphärisch	linkshemisphärisch
BA7 (Precuneus, postzentraler Gyrus)	BA7 (Precuneus)
BA19 (Precuneus)	BA19 (Precuneus)
BA5 (parazentraler Lappen)	BA40 (inferiorer parietaler Lappen)
BA6 (medialer frontaler Gyrus)	BA6 (medialer frontaler Gyrus)
BA3 (postzentraler Gyrus)	BA3 (postzentraler Gyrus)
BA7 (superiorer parietaler Lappen)	BA7 (superiorer parietaler Lappen)
	BA42 (superiorer temporaler Gyrus)
	BA4 (präzentraler Gyrus)

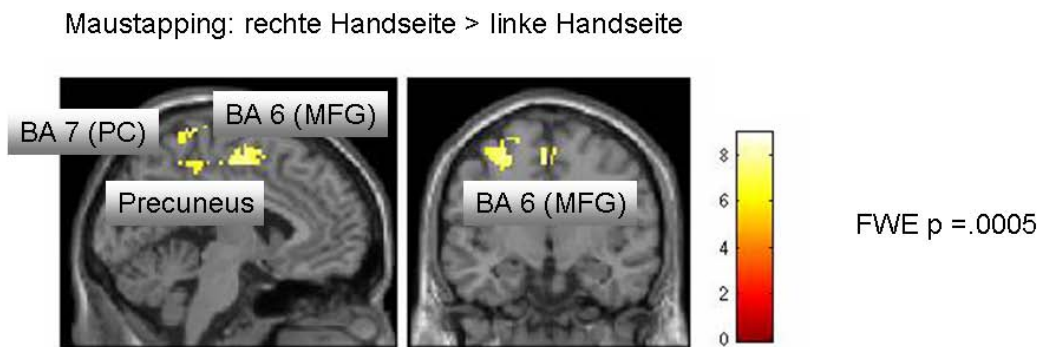


Abbildung 4.1: Typische Areale, die beim rhythmischen Klicken auf der MRT-Maus mit der rechten Hand stärkere Aktivierungen aufweisen als beim rhythmischen Klicken mit der linken Hand. (Kontrast rechts>links, $p=0,005$; FWE- korrigiert, Schwelle bei 10 zusammenhängenden Voxeln), MFG=medialer frontaler Gyrus, PC=Precuneus

Sämtlichen weiteren in dieser Arbeit angegebenen Aktivierungen liegt ebenfalls ein Schwellenwert von 10 Voxeln zugrunde, sofern dieser nicht explizit angegeben ist.

Für das Geschlecht fand sich dagegen kein Haupteffekt (unkorrigiertes $p=0,005$). Somit liegt, nicht überraschend, auch keine Interaktion zwischen den beiden Faktoren Handseite und Geschlecht vor. Geschlechterspezifische Aktivierungen beim alleinigen Betätigen der Maus mit verschiedenen Händen existieren demnach nicht.

Beim Tappen (=rhythmischen Klicken auf der Maus abwechselnd mit Zeige- und Mittelfinger) mit der rechten Hand wurde die Aktivierung einer größeren Anzahl von Arealen festgestellt als beim Tappen mit der linken Hand (Kontrast rechts>links; $p = 0,001$; FWE-Korrektur; siehe Tabelle 4.1). In der linken Hemisphäre aktivierten folgende Areale stärker: prä- und postzentraler Gyrus (BA3, BA4), inferiorer und superiorer Parietallappen (BA40, BA7)), mediofrontaler Gyrus (BA6), superiorer temporaler Gyrus (BA42) und Precuneus (BA19, BA7). Rechts fanden sich stärkere Aktivierungen im mediofrontalen Gyrus (BA6), im Precuneus (BA7, BA19), im parazentralen Gyrus (BA5), im postzentralen Gyrus (BA3, BA7), und im superioren Parietallappen (BA7) (siehe Tabelle 4.1 und Abbildung 4.1).

Deaktivierungen beim Tappen, links=gelb, rechts=rot

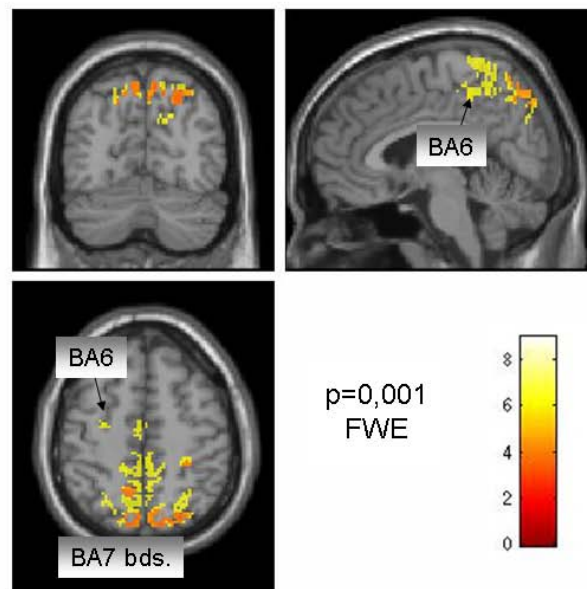


Abbildung 4.2: Übersicht über deaktivierte Areale beim Tappen mit den beiden Händen, die deaktivierten Areale beim Tappen mit links sind gelb dargestellt; deaktivierte Areale beim Tappen mit rechts sind orange dargestellt, p -Wert=0,001, FWE- korrigiert, Random-Effekt-Analyse

Um herauszufinden, ob die Mehraktivierung beim Tappen mit der rechten Hand durch eine über das Grundaktivierungsniveau gehende Mehraktivierung bei dieser Bewegung oder aber durch eine größere Anzahl von Arealen, die beim Klicken mit der linken Hand unter dem Grundaktivierungsniveau liegen (Deaktivierungen), zu erklären ist, wurden in der weiteren Analyse die deaktivierten Areale beim Klicken mit der jeweiligen Handseite berechnet.

Beim Tappen mit der linken Hand sind deutlich mehr deaktivierte Areale als beim Tappen mit der rechten Hand zu beobachten ($p=0,001$, FWE-Korrektur). Bilateral deaktiviert sind der Precuneus (BA7, BA19), der mediofrontale Gyrus (BA6) und der postzentrale

Gyrus (BA3). Linksseitig ist nur der präzentrale Gyrus (BA4, primär motorisches Areal) deaktiviert.

Beim Tappen mit der rechten Hand ist der Precuneus (BA7) beidseitig deaktiviert. Weiterhin sind beim Tappen mit rechts der superiore Parietallappen (BA7), der mittlere frontale Gyrus (BA6) und der postzentrale Gyrus (BA40) nur rechtshemisphärisch deaktiviert (siehe Tabelle 4.2 und Abbildung 4.2).

Tabelle 4.2: Deaktivierte Areale beim Tappen mit der jeweiligen Hand, $p=0,001$, Schwelle bei 10 zusammenhängenden Voxeln, FWE- korrigiert, Random-Effekt-Analyse

rechte Hand	linke Hand
BA7 li (Precuneus, postzentraler Gyrus)	BA7 re (Precuneus)
BA7 re (Precuneus)	BA19 re (Precuneus)
BA19 re (Precuneus)	BA6 re (mittlerer frontaler Gyrus)
BA6 re (mittlerer frontaler Gyrus)	BA3 re (postzentraler Gyrus)
BA40 re (postzentraler Gyrus)	BA40 re (postzentraler Gyrus)
	BA19 li (Precuneus)
	BA7 li (Precuneus)
	BA6 li (mittlerer frontaler Gyrus)
	BA4 li (präzentraler Gyrus)
	BA5 li (postzentraler Gyrus)
	BA3 li (postzentraler Gyrus)
	BA40 li (inferiorer parietaler Lappen)

Zusammengefasst sind die stärkeren Aktivierungen beim Kontrast rechts>links auf stärkere Deaktivierungen beim Tappen mit der linken Hand zurückzuführen. Es existieren keine geschlechtsspezifischen Aktivierungen beim Klicken auf der MRT-Maus mit den verschiedenen Händen.

4.2 Sprachgedächtnisexperiment

Vor dem eigentlichen Versuch wurden den Probanden Wörter präsentiert, welche sie passiv betrachten sollten (Lernphase). Es handelte sich zum Teil um Pseudowörter und zum Teil um deutsche Substantive. Die Dauer dieser Lernphase betrug fünf Minuten. Anschließend folgte das eigentliche Experiment, in welchem den Probanden entweder Pseudowörter oder deutsche Substantive präsentiert wurden. Die Probanden wurden in einer vorab eingeblendeten Instruktion dazu aufgefordert, mittels einer ins MRT mitgeführten Maus zu entscheiden, ob es sich um ein Pseudowort oder um ein Wort handelt. Die Bedienung der Maus erfolgte hier mit der linken Hand.

Dasselbe Experiment wurde zu einem früheren Zeitpunkt mit anderen, von Alter und Bildungsstand vergleichbaren Probanden durchgeführt. Während diesem ersten Durchgang bedienten die Probanden die Maus mit ihrer dominanten rechten Hand. So konnten zur Überprüfung der Hypothese, dass die Bedienung der Maus mit der rechten Hand einen Einfluss auf die linkshemisphärische Verarbeitung der Sprachinformation hat, die zerebralen Aktivierungen während des Experimentes bei Bedienung der Maus mit der rechten und der linken Hand verglichen werden. Außerdem wurde eine behaviorale Analyse durchgeführt, um zu ermitteln, ob die Handseite und das Geschlecht einen Einfluss auf die Reaktionszeiten oder Fehlerraten hat.

4.2.1 Behaviorale Analyse

Fehlerraten

Es gibt keinen signifikanten Unterschied zwischen den Fehlerraten der Probanden, die die Maus mit rechts betätigten und den Fehlerraten der Probanden, die dies mit links taten. Zwar war die Fehlerrate bei Verwendung der linken Hand tendenziell größer, allerdings ist dieser Unterschied nicht signifikant ($p = 0,08$; $F = 3,22$) (siehe Abbildung 4.3, Tabelle 4.3 und Tabelle 4.4). Weiterhin zeigen weder Männer noch Frauen eine Überlegenheit in Form von einer geringeren Fehlerrate bei der Bewältigung dieser Aufgabe ($p = 0,855$; $F = 0,034$).

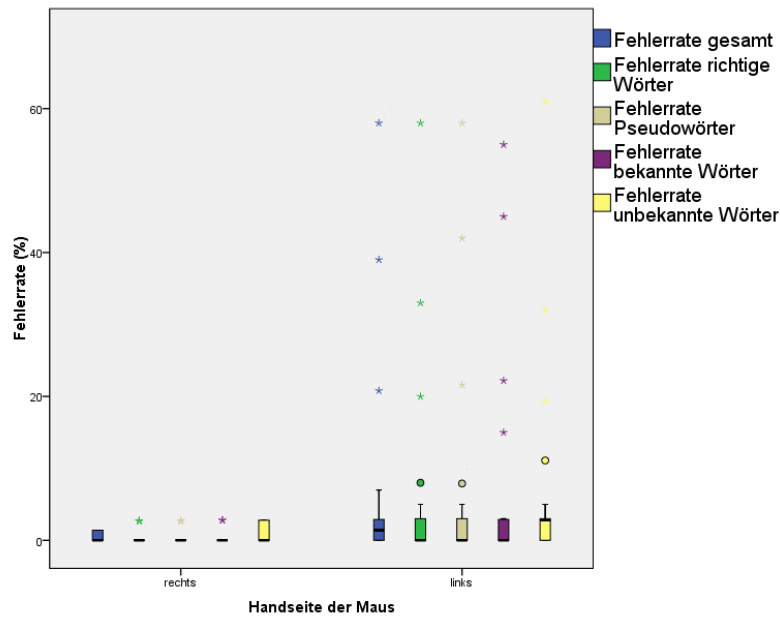


Abbildung 4.3: Fehlerraten bei den verschiedenen Wortkategorien in Prozent. Tendenziell wurden beim Bedienen der Maus mit der linken Hand in allen Kategorien mehr Fehler gemacht werden (siehe Tabelle 4.3). Die Sterne stellen Ausreißer dar.

Tabelle 4.3: Ergebnis der zweifaktoriellen ANOVA: Einfluss der Handseite auf die Fehlerraten im Enkodierungsexperiment. Im Trend gibt es durchgehend höhere Fehlerraten bei der Verwendung der linken Hand für die Bedienung der Maus

Wortgruppe	<i>p</i> -Wert	<i>F</i>
gesamte Wörter	0,08	3,22
richtige Wörter	0,09	3,11
Pseudowörter	0,09	3,03
bekannte Wörter	0,07	3,42
unbekannte Wörter	0,09	2,96

Reaktionszeiten

Die ANOVA mit den Faktoren Reaktionszeit und Handseite zeigte, dass es keinen signifikanten Unterschied der Reaktionszeiten gab, je nachdem, ob die Probanden die MRT-Maus mit der rechten oder der linken Hand bedienten (*p*-Wert=0,916 ; *F*=0,011) (siehe

Tabelle 4.4: Übersicht über die durchschnittlichen Reaktionszeiten und Fehlerraten für bekannte und unbekannte Wörter, sowie für Pseudowörter und Wörter. Angaben jeweils für Männer (M), Frauen (F) und die gesamte Stichprobe (G) für die jeweilige Hand.

		bekannte Wörter		unbekannte Wörter	
		links	rechts	links	rechts
Reaktionszeit (ms)	M	700,9±153,7	696,6±117,7	766,3±151,0	824,1±210,9
	F	724,9±132,9	680,8±54,9	816,9±163,2	783,4±60,4
	G	712,4±141,3	689,1±91,3	790,5±155,5	804,8±155,9
Fehlerrate (%)	M	6,33±13,7	0,28±0,9	5,03±10,1	0,84±1,4
	F	6,87±16,6	0,31±0,9	8,05±17,9	0,93±1,4
	G	6,59±14,8	0,29±0,9	6,47±14,1	0,88±1,3
		Wörter		Pseudowörter	
Reaktionszeit (ms)	M	710,3±143,0	721,4±154,4	756,7±163,2	799,3±177,9
	F	760,2±150,0	680,6±35,2	785,9±140,1	782,6±86,2
	G	734,6±145,4	702,5±113,5	770,7±149,9	791,4±138,6
Fehlerrate (%)	M	4,92±10,5	0,54±0,4	6,19±12,8	0,54±1,1
	F	7,46±16,9	0,60±1,2	6,76±17,2	0,60±1,2
	G	6,13±13,7	0,57±1,1	6,47±14,7	0,57±1,1

Abbildung 4.4 und Tabelle 4.4). Zwischen den Geschlechtern zeigte sich bezüglich den Reaktionszeiten ebenfalls kein signifikanter Unterschied ($p = 0,857$; $F = 0,033$).

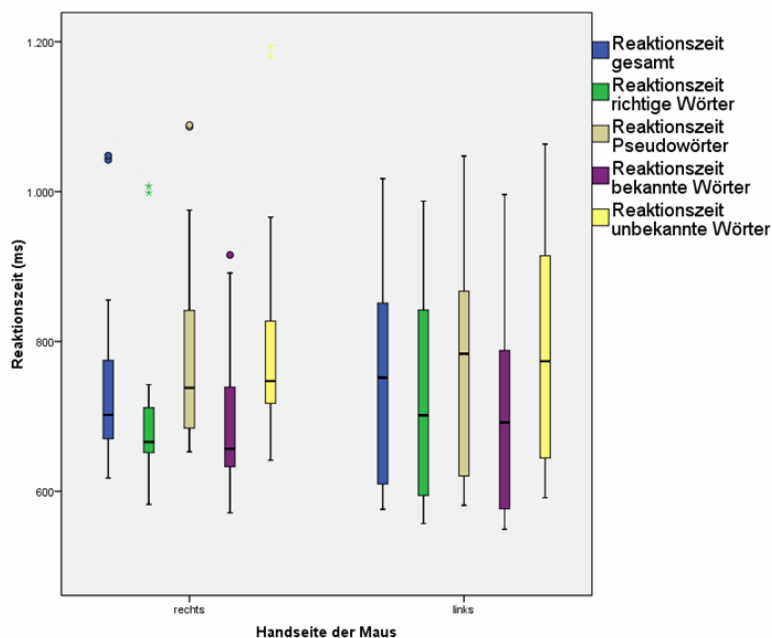


Abbildung 4.4: Reaktionszeiten (in ms) beim Enkodieren von Wörtern, Pseudowörtern, bekannten und unbekanntem Wörtern; Vergleich zwischen Zeiten beim Bedienen der Maus mit der linken und rechten Hand. Es besteht kein signifikanter Unterschied.

4.2.2 Funktionelle MR-Bildgebung

ANOVA mit Faktoren Bekanntheit und Geschlecht

Diese ANOVA wurde auf Grundlage jener Daten durchgeführt, die bei der linkshändigen Bedienung der Maus erhalten wurden. Die untersuchten Faktoren bei dieser Analyse sind der Bekanntheitsgrad der Wörter und das Geschlecht der Probanden.

Es zeigte sich im Ergebnis dieser zweifaktoriellen ANOVA ein Haupteffekt sowohl für das Geschlecht (bei $p = 0,005$) als auch für den Bekanntheitsgrad der Wörter (bei $p = 0,001$) mit FWE-Korrektur und einer Schwelle von 10 zusammenhängenden Voxeln. Weiterhin findet sich eine Interaktion der beiden Faktoren, welche allerdings recht schwach ist, da sie bei einem p -Wert von 0,001 ohne Korrektur für multiple Testungen und bei einer Schwelle von mindestens 10 zusammenhängenden Voxeln nur Aktivierungen im rechtshemisphäri-

schen Precuneus und im rechten medialen frontalen Gyrus (BA6 re und BA7 re) zeigt. Es wird ersichtlich, dass beim Enkodieren neuer, noch nicht gesehener Wörter deutlich mehr Areale aktiviert sind, als beim Wiedersehen bereits bekannter Wörtern (Kontrast neu>alt). Die Mehraktivierungen finden sich ausschließlich linkshemisphärisch bei einem p -Wert von 0,001 mit FWE-Korrektur und einer Schwelle von 10 zusammenhängenden Voxeln, und zwar im linken inferioren und mittleren frontalen Gyrus im Frontallappen (BA47, BA45, BA9) (siehe Tabelle 4.5 und Abbildung 4.5).

Stärkere Aktivität bei bereits gesehenen Wörtern im Vergleich zu unbekanntem Wörtern, also der Kontrast alt>neu liefert nur unkorrigiert Ergebnisse ($p = 0,001$). Hier lassen sich die Mehraktivierungen vorwiegend rechtshemisphärisch verzeichnen: im rechten Precuneus (BA7, BA31), im rechten medialen und superioren frontalen Gyrus (BA10) und im rechten anterioren Cingulum (BA10). Linkshemisphärisch aktiviert sind hierbei ebenfalls der Precuneus (BA7), der superiore und mittlere frontale Gyrus (BA10, BA8) und das anteriore Cingulum (BA10) (siehe Tabelle 4.7).

Die geschlechtsspezifische Analyse zeigt, dass bei den männlichen Probanden stärkere Aktivierungen im Sprachgedächtnisexperiment vorliegen. Die stärkeren Aktivierungen bei den Männern sind bilateral verteilt und finden sich in der rechten Hemisphäre bei $p = 0,001$ mit FDR-Korrektur in der Inselregion, im präzentralen Gyrus (BA6) und im postzentralen Gyrus (BA43). Links sind hier ebenfalls die Inselregion, das postzentrale Cingulum (BA23), der präzentrale Gyrus (BA6) und der transversale temporale Gyrus (BA41) aktiv (siehe Tabelle 4.6 und Abbildung 4.6).

Frauen zeigen weniger und schwächere Aktivität als Männer. Bei einem p -Wert von 0,001 ohne Korrektur für multiple Testungen finden sich linkshemisphärisch stärkere Aktivierungen bei den weiblichen Probanden im medialen und inferioren frontalen Gyrus (BA9, BA37, BA10), im parietalen Precuneus (BA7) und im präzentralen Gyrus (BA6). Rechts weisen der inferiore, mittlere und superiore temporale Gyrus (BA37, BA38) stärkere Aktivierungen auf. Bei einem p -Wert von 0,005 mit FWE-Korrektur zeigen sich allerdings keine Aktivierungen für den Kontrast weiblich>männlich.

Beim Enkodieren unbekannter Wörtern aktivieren Männer bilateral und stärker als Frauen, welche fast ausschließlich linkshemisphärisch aktivieren. So zeigten sich im Kontrast

neu>alt bei Männern ($p = 0,005$, FDR-Korrektur) linkshemisphärisch Aktivierungen im inferioren, frontalen Gyrus (BA9, Insel, BA46, BA47) und im fusiformen Gyrus (BA19). Bei Frauen zeigte dieser Kontrast (neu>alt, $p = 0,005$, FDR-Korrektur, Schwelle bei 10 Voxeln) Aktivierungen im linken und rechten inferioren frontalen Gyrus (BA47 li, BA9 bds.), und im linken mittleren frontalen Gyrus (BA11) (siehe Tabelle 4.8).

Zusammengefasst ist beim Enkodieren neuer Wörter eine höhere Aktivität nachzuweisen als beim Bearbeiten der bereits Gesehenen, welche linkshemisphärisch lokalisiert ist. Es finden sich weiterhin geschlechtsspezifische Aktivierungen, mit einem insgesamt deutlich höherem Aktivierungsniveau bei den männlichen Probanden. Auch beim Enkodieren unbekannter Wörter zeigen Männer stärkere Aktivierungen.

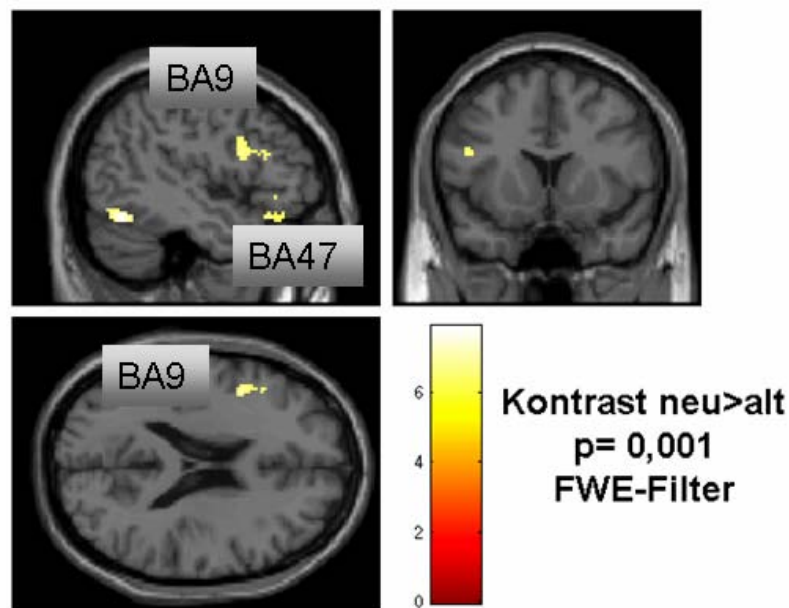


Abbildung 4.5: Visualisierung einiger linkshemisphärischer Areale, die während der Bedienung der MRT-Maus mit der linken Hand stärker aktiviert sind beim Enkodieren unbekannter Wörter im Vergleich zu den bereits gesehenen (Kontrast neu>alt, $p=0,001$; FWE-Filter, Schwelle bei 10 zusammenhängenden Voxeln). BA9 = inferiorer frontaler Gyrus, BA47 = inferiorer und mittlerer frontaler Gyrus

Tabelle 4.5: Übersicht über die Aktivierungen beim Enkodieren der neuen Wörter (Kontrast neu>alt) während der Bedienung der MRT-Maus mit der linken Hand, unabhängig vom Geschlecht, p -Wert=0,001, FWE-Filter, Schwelle bei 10 zusammenhängenden Voxeln

BA9 li (inferiorer frontaler Gyrus)	BA45 li (inferiorer frontaler Gyrus)
BA47 li (inferiorer frontaler Gyrus)	BA47 li (mittlerer frontaler Gyrus)

Tabelle 4.6: Übersicht über die Aktivierungen bei männlichen Probanden im Sprachgedächtnisexperiment während der Bedienung der Maus mit der linken Hand, unabhängig vom Bekanntheitsgrad der Wörter, $p=0,001$, FDR-Filter, Schwelle bei 10 zusammenhängenden Voxeln

sublobäre Insel li	BA41 li (transversaler temporaler Gyrus)
BA6 li (präzentraler Gyrus)	BA23 li (posteriores Cingulum)
sublobäre Insel re	BA43 re (postzentraler Gyrus)
BA6 re (präzentraler Gyrus)	

Tabelle 4.7: Übersicht über die Aktivierungen beim Betrachten bereits gesehener Wörter (Kontrast alt>neu) während der Bedienung der MRT-Maus mit der linken Hand, unabhängig vom Geschlecht, p -Wert=0,001, kein Korrekturfilter, Schwelle bei 10 zusammenhängenden Voxeln

BA7 re (Precuneus, parietaler Lappen)	BA31 re (Precuneus, occipitaler Lappen)
BA10 re (superiorer frontaler Gyrus)	BA10 re (anteriores Cingulum)
BA10 re (medialer frontaler Gyrus)	BA7 li (Precuneus, parietaler Lappen)
BA10 li (superiorer frontaler Gyrus)	BA8 li (mittlerer frontaler Gyrus)

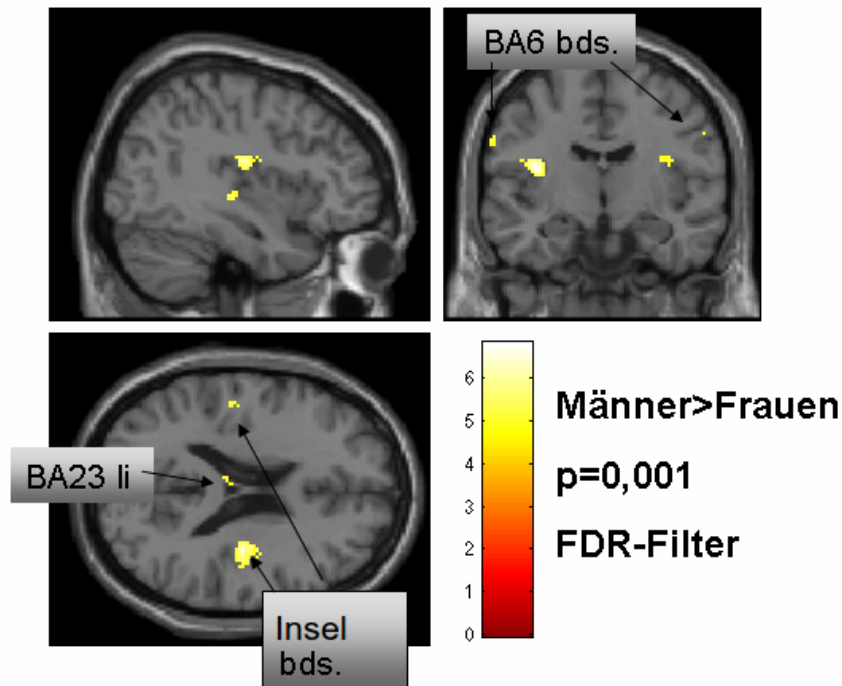


Abbildung 4.6: Übersicht über Areale, die bei Männern im Sprachgedächtnisexperiment während der Bedienung der MRT-Maus mit der linken Hand stärker aktiviert sind als bei Frauen (FDR-Filter, $p=0,001$; Schwelle bei 10 zusammenhängenden Voxeln). BA6= präzentraler Gyrus, sublobäre Insel, BA23= posteriores Cingulum

Tabelle 4.8: Vergleich der Areale, die jeweils bei Männern oder Frauen beim Enkodieren neuer Wörter im Vergleich zu den bereits gesehen stärker aktiviert sind, während der Mausbedienung mit der linken Hand (Kontrast neu>alt), $p = 0,005$, FDR-Korrektur, Schwelle bei 10 zusammenhängenden Voxeln

Männer	Frauen
BA9 li (inferiorer frontaler Gyrus)	BA47 li (inferiorer frontaler Gyrus)
Insel li (inferiorer frontaler Gyrus)	BA11 li (mittlerer frontaler Gyrus)
BA47 li (inferiorer frontaler Gyrus)	BA9 li (inferiorer frontaler Gyrus)
BA6 re (inferiorer frontaler Gyrus)	BA9 re (inferiorer frontaler Gyrus)
BA19 re (fusiformer Gyrus)	

ANOVA mit Faktoren Geschlecht und Handseite bei der Enkodierung neuer Wörter

Da die Aktivierungen beim Enkodieren neuen Materials besonders interessieren, wurde eine ANOVA mit den beiden Faktoren Geschlecht und Handseite durchgeführt, in welche

nur der Kontrast neu>alt aus der First Level Analyse eingespeist wurde.

Zwar zeigt sich ein Haupteffekt für den Faktor Handseite bei $p = 0,005$ mit einer Schwelle von 70 zusammenhängenden Voxeln, allerdings in einem für die Fragestellung irrelevanten Areal, nämlich dem rechtsseitigen Nucleus dentatus des Cerebellums.

Für den Faktor Geschlecht konnte unter den gleichen Bedingungen ($p = 0,005$, 70 zusammenhängende Voxel) ein Haupteffekt im rechtsseitigen anterioren Cingulum (BA32) und im rechten inferioren Parietallappen gefunden werden (BA40). Wie im Folgenden noch genauer erläutert wird, ist dieser Haupteffekt des Geschlechtes ausschließlich auf Mehraktivierungen bei den männlichen Probanden zurückzuführen.

Bei einem p -Wert von 0,005 und 70 zusammenhängenden Voxeln findet sich keine Interaktion der beiden Faktoren Handseite und Geschlecht.

Sowohl die Aktivierungen beim Bedienen der MRT-Maus zur Wortsortierung mit der linken Hand als auch beim Verwenden der rechten Hand finden sich hauptsächlich linksseitig. Eine Übersicht über die aktivierten Areale beim Verwenden der jeweiligen Hand zur Mausbedienung im Sprachexperiment während des Kontrastes neu>alt gibt Tabelle 4.9.

Die Auswertung der Handseite zeigt eine geringfügige Mehraktivierung beim Betätigen der MRT-Maus mit der rechten Hand. Man findet beim Kontrast rechts>links mit einem p -Wert von 0,005 und 70 zusammenhängenden Voxeln eine Aktivierung im rechtehemisphärischen inferioren frontalen Gyrus (BA47) und im rechtsseitigen Kleinhirn. Eine Mehraktivierung beim Betätigen der Maus mit links (Kontrast links>rechts) ($p=0,005$, Schwelle bei 70 zusammenhängenden Voxeln) präsentiert sich nur im rechten Nucleus caudatus.

Die Geschlechtsanalyse zeigt deutlich mehr Aktivierungen bei den männlichen Probanden. Für den Kontrast weiblich>männlich findet sich bei $p = 0,005$ und einer Schwelle von 10 zusammenhängenden Voxeln unkorrigiert schwache Aktivierungen im Wernicke-Areal (BA22) und im linken Hippocampus (siehe Abbildung 4.7). Diese Aktivierungen sind allerdings nicht mehr zu finden, wenn man die Schwelle auf 70 Voxel erhöht. Dann finden sich keine Aktivierungen mehr beim Kontrast weiblich>männlich.

Männer weisen dagegen bei einem p -Wert von 0,005 und 70 zusammenhängenden Voxeln diverse Mehraktivierungen im Vergleich zu den Frauen auf, z.B. im linken superioren

und medialen frontalen Gyrus (BA11, BA10), im linken anterioren Cingulum (BA24), im rechten inferioren parietalen Lappen (BA40) und im rechtsseitigen anterioren Cingulum (BA32) (siehe Tabelle 4.10). Der Haupteffekt des Faktors Geschlecht ist also einzig auf die stärkeren Aktivierungen der männlichen Probanden zurückführbar.

Tabelle 4.9: Übersicht der Aktivierungen beim Bedienen der MRT-Maus mit der rechten oder linken Hand während der Enkodierung von neuen Wörtern im Sprachgedächtnisexperiment, p -Wert= 0,005, FDR-Korrektur, Schwelle bei 10 zusammenhängenden Voxeln

rechte Hand	linke Hand
BA37 li (fusiformer Gyrus)	BA47 li (inferiorer frontaler Gyrus)
BA47 li (inferiorer frontaler Gyrus)	BA37 li (fusiformer Gyrus)
BA17 li (inferiorer okzipitaler Gyrus)	BA38 li (superiorer temporaler Gyrus)
BA18 li (mittlerer okzipitaler Gyrus)	BA9 li (inferiorer frontaler Gyrus)
BA45 li (inferiorer frontaler Gyrus)	BA45 li (inferiorer frontaler Gyrus)
BA6 li (medialer frontaler Gyrus)	BA46 li (mittlerer frontaler Gyrus)
BA47 re (inferiorer frontaler Gyrus)	Amygdala (Uncus, limbischer Lappen)
sublobäre Insel re	BA17 li (inferiorer okzipitaler Gyrus)
	BA18 li (inferiorer okzipitaler Gyrus)
	BA8 li (superiorer frontaler Gyrus)
	BA9 re (mittlerer frontaler Gyrus)
	BA18 re (inferiorer okzipitaler Gyrus)
	BA17 re (inferiorer okzipitaler Gyrus)

Tabelle 4.10: Übersicht über die Mehraktivierungen der männlichen Probanden beim Enkodieren unbekannter Wörter (Kontrast neu>alt), p -Wert=0,005, Schwelle bei 70 zusammenhängenden Voxeln, Frauen zeigen unter diesen Bedingungen keine Mehraktivierungen

BA11 li (superiorer frontaler Gyrus)
BA10 li (medialer frontaler Gyrus)
BA24 li (anteriores Cingulum)
BA32 re (anteriores Cingulum)
BA40 re (inferiorer parietaler Lappen)

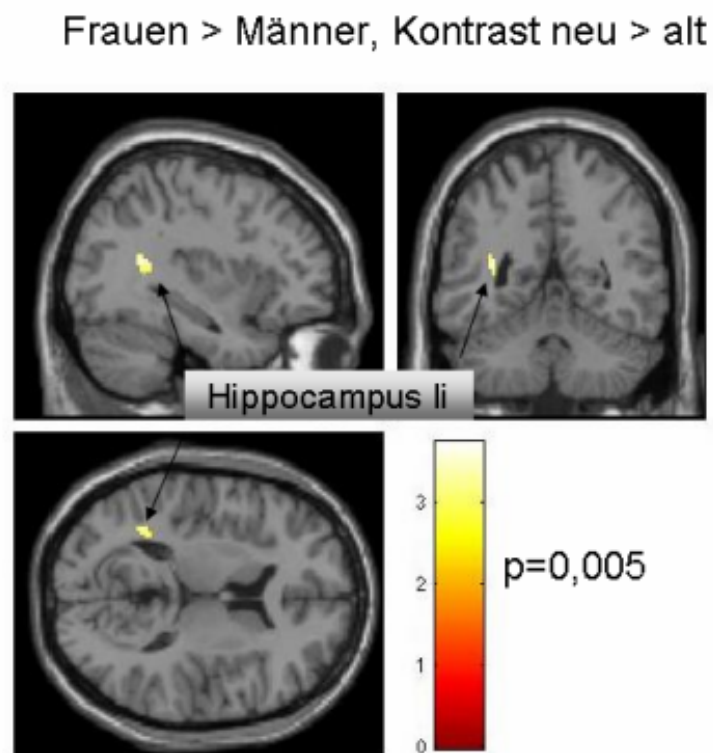


Abbildung 4.7: Mehraktivierung im linken Hippocampus bei Frauen während der Enkodierung von unbekanntem Wörtern, $p=0,005$, unkorrigiert, Schwelle bei 10 zusammenhängenden Voxeln

Kapitel 5

Diskussion

5.1 Behaviorale Analyse

5.1.1 Fehlerraten

Handseite

Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied der Fehlerraten im Sprachgedächtnisexperiment beim Bedienen der Maus mit der rechten oder der linken Hand. Es besteht zwar eine Tendenz, dass bei Bedienen mit der linken Hand mehr Fehler gemacht werden, diese erreicht allerdings keine statistische Signifikanz. Diese Tendenz - mehr Fehler beim Verwenden der linken Hand - entspricht der Hypothese, da das Klicken auf der Maus mit links für Rechtshänder eine ungewöhnliche Bewegung ist.

Geschlecht

Auch zwischen Männern und Frauen findet sich kein signifikanter Unterschied der Fehlerraten. Der fehlende Unterschied der Fehlerraten zwischen den Geschlechtern in Sprachexperimenten wurde so auch schon in vorherigen Studien festgestellt, beispielsweise in einer Studie aus dem Jahr 1998, in welcher die Probanden Verben laut vorlesen und grammatikalisch umformen mussten [44]. Ebenso hat man keinen Geschlechterunterschied bei den Fehlerraten in einer Studie gefunden, welche eine Wortgenerierungsaufgabe, eine Aufgabe

zur räumlichen Aufmerksamkeit und eine zur Testung des Arbeitsgedächtnisses beinhaltete [8].

5.1.2 Reaktionszeiten

Handseite

Es wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Reaktionszeit zwischen linker und rechter Hand gefunden. Allgemein gesehen ist die linke Hand bei Rechtshändern in rein motorischen Aufgaben (z.B. Greifaufgaben, zielgerichtete Aufgaben) ein wenig schneller als die rechte, wie aus verschiedenen Studien hervorgeht ([69], [13]). Allerdings wurde diese spezifische Fragestellung, ob es in Sprachgedächtnisexperimenten Unterschiede der Reaktionszeit zwischen linker und rechter Hand gibt, noch nicht untersucht.

2005 wurde in einem Experiment 23 Männern und 10 Frauen die Instruktion gegeben, jeweils mit dem rechten und linken Zeigefinger so schnell wie es geht zu tappen. Hierbei zeigte sich kein signifikanter Unterschied der Bewegungsfrequenz des rechten oder linken Zeigefingers [8]. Dieses Ergebnis konnte durch die vorliegende Studie also bestätigt werden.

Geschlecht

Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Geschlechtern gefunden werden. Auch in vorherigen Sprachstudien, welche die Leistungen der Geschlechter getrennt betrachteten, wurde kein solcher Unterschied gefunden. So schienen die Frauen in einer Studie, welche durch verschiedene Aufgaben das Arbeitsgedächtnis untersuchte, zwar eine längere Reaktionszeit zu haben, allerdings erreichte der Unterschied kein statistisch signifikantes Niveau [88].

5.2 fMRT-Analyse

5.2.1 Maustapping-Paradigma

Beim reinen Tappen -also beim Klicken auf der MRT-Maus abwechselnd mit Zeige – und Mittelfinger sind mit der rechten Hand mehr Areale aktiviert als beim Tappen mit der lin-

ken Hand (Kontrast rechts>links). Der Kontrast rechts>links zeigt unter anderem stärkere Aktivierungen im linken primären motorischen Kortex BA4 und im linken supplementär motorischen Kortex BA6. Diese Aktivierungen zeigen die kontralaterale Verarbeitung der Bewegung mit der rechten Hand im linken motorischen Areal und wurden in dieser Form bereits in einigen anderen fMRT-Studien gefunden ([52], [9], [47]).

Werden die Deaktivierungen betrachtet, so wird ersichtlich, dass beim Tappen mit links deutlich mehr Areale deaktiviert sind, als beim Tappen mit rechts. Es zeigen sich beim Tappen mit links – also mit der nichtdominanten Hand – Deaktivierungen im links-hemisphärischen primären Motorkortex BA4 (M1), im linken supplementär motorischen Kortex BA6 sowie im linken primären somatosensorischen Kortex BA3. Beim Tappen auf der MRT-Maus mit der rechten Hand ist von den eben genannten Arealen nur das SMA rechtsseitig deaktiviert. Diese Konstellation - Deaktivierung des ipsilateralen primären motorischen Areals bei einfachen Fingerbewegungen mit der nichtdominanten Hand- wurde bereits in vorherigen Studien beobachtet. So wurden in einer fMRT-Studie aus dem Jahr 2007 acht rechtshändige und zwei linkshändige Probanden gescannt, während sie mit verschiedenen Fingern Tappbewegungen ausführten [99]. Den Probanden wurde auf einem Bildschirm ein Bild mit allen zehn Fingern präsentiert, wobei ein Finger mit einem Punkt versehen war; dieser sollte rhythmisch auf und ab bewegt werden. Zunächst sollten Finger der linken, danach jene der rechten Hand bewegt werden. Dabei konnte jeweils kontralateral zur bewegten Hand eine Aktivierung im primär motorischen Kortex, im prämotorischen Kortex und im supplementär motorischen Kortex beobachtet werden. Beim Bewegen der nichtdominanten Hand wurden sowohl bei den Rechts- als auch bei den Linkshändern Deaktivierungen im ipsilateralen primär motorischen Kortex gefunden. Beim Bewegen der dominanten Hand wurden solche ipsilateralen Deaktivierungen nicht gefunden [99]. Die Ergebnisse dieser Studie sind demnach konsistent mit den in Kapitel 4.1 vorgestellten Resultaten. Die Ursachen dieses Zusammenhangs - ipsilaterale Deaktivierungen im M1 nur beim Bewegen der nichtdominanten Hand- können nur spekuliert werden. Eventuell tritt diese Deaktivierung auf, da für die nichtdominante Hand die Bewegung ungewohnter und schwieriger ist als für die dominante.

In weiteren Vorgängerstudien konnte zwar ebenfalls bei Bewegungen der nichtdominan-

ten Hand eine ipsilaterale Deaktivierung des motorischen Areals festgestellt werden, es wurde allerdings meistens auch eine ipsilaterale Deaktivierung bei Bewegungen der dominanten Hand beobachtet, welche häufig noch stärker ausgeprägt ist als die linksseitige Deaktivierung. In einer fMRT-Studie aus dem Jahr 2006 in England wurden die zerebralen Aktivierungen von sechs rechtshändigen Probanden untersucht, während sie abwechselnd mit dem rechten oder dem linken Daumen auf einen Knopf drückten [72]. Diese Aufgabe verursachte jeweils eine kontralaterale Aktivierung des primär motorischen Kortex. Außerdem zeigte sich beim Bewegen des rechten sowie des linken Daumens eine Deaktivierung im ipsilateralen M1, dies jedoch stärker bei Betätigung des rechten Daumens. Es wird hier spekuliert, dass eine direkte interhemisphärische Verbindung zwischen den beiden Motorkortizes besteht, welche bei Aktivierung des einen Motorkortex inhibitorische Signale an den anderen sendet, die über GABAerge Interneurone moderiert werden [72].

In einer fMRT-Studie aus dem Jahr 2008 wurden 22 rechtshändige Probanden in einem 3T-Tomographen gescannt, während sie jeweils den Zeigefinger und einen weiteren Finger der rechten oder linken Hand bei unterschiedlichen Frequenzen (0,25 Hz, 0,5 Hz, 1 Hz, 1,5 Hz, 2 Hz, 4 Hz) zusammenführten. Es zeigten sich ipsilaterale Deaktivierungen des M1 bei Fingerbewegungen der Frequenzen 0,25 Hz und 0,5 Hz. Linkshemisphärisch wurde die Deaktivierung schwächer, je höher die Frequenz der Fingerbewegung war. Rechts-hemisphärisch verhielt es sich genau umgekehrt: die Deaktivierung wurde stärker, je höher die Frequenz der Fingerbewegung war. In der hier vorgestellten Studie lag die Frequenz der Fingerbewegung bei 1Hz und es zeigte sich wie bereits erwähnt nur eine Deaktivierung des ipsilateralen M1 bei Bewegungen der linken Finger.

In einer Schweizer Studie aus dem Jahr 2000 wurden 26 Probanden gescannt während sie Bewegungen der distalen und proximalen oberen Extremität ausführten. Als Bewegung der distalen Extremität sollten Finger der rechten oder der linken Hand opponiert werden, als Bewegung der proximalen Extremität die rechte oder linke Schulter gerollt. Beim Bewegen der Finger war der kontralaterale primäre Motorkortex sowie das kontralaterale SMA und PMA aktiviert [74]. Der ipsilaterale M1 war bei den meisten Probanden deaktiviert (bei 27 von 41 Probanden), allerdings nur signifikant bei Bewegungen der dominanten, rechten Hand. Es wird hier diskutiert, dass die ipsilateralen Deaktivierungen zur Verhinderung

von Spiegelbewegungen (mirror movements) der inaktiven Hand dienen. Spiegelbewegung nennt man das unwillkürliche Mitbewegen einer Hand bei Willkürbewegung der anderen Hand [11]. Bis zu einem Alter von 10 Jahren sind diese Bewegungen häufig ohne pathologischen Wert bei Kindern beobachtbar [16], sie können jedoch bis ins Erwachsenenalter persistieren. Die betroffenen Patienten müssen keine weiteren neurologischen Symptome aufweisen (autosomal dominante Vererbung); Spiegelbewegungen können allerdings auch im Rahmen komplexer neurologischer Syndrome wie dem Kallmann-Syndrom auftreten [11]. Das zunehmende Verschwinden dieser Bewegungen mit dem Heranwachsen könnte in der Reifung des transkallosalen Inhibitionssystems begründet sein [18].

Zusammenfassend kann zu diesem ersten Teil des Experimentes gesagt werden, dass die Existenz einer Asymmetrie im motorischen System bestätigt werden kann, da die Fingertapping-Bewegungen der rechten Hand deutlich stärkere Aktivierungen hervorrufen. Begründet ist diese Mehraktivierung durch bilaterale Deaktivierungen beim Klicken mit der linken Hand. Die ipsilateralen Deaktivierungen bei einfachen motorischen Aufgaben der Finger wurden bereits häufig in fMRT-Studien beobachtet wurden. Meistens weisen diese jedoch bei Bewegungen der dominanten, rechten Hand eine stärkere Ausprägung auf. Einzig in der Studie von Wu et al. [99] wurden im Einklang mit den in Kapitel 4.1 dargestellten Ergebnissen stärkere Deaktivierungen des ipsilateralen M1 bei Bewegungen der nichtdominanten Hand gefunden. Zurückführbar sind diese Deaktivierungen wahrscheinlich auf ein transkallosales Inhibitionssystem. Bei dieser simplen motorischen Aufgabe gibt es keine Unterschiede zwischen den Geschlechtern.

5.2.2 Sprachgedächtnisexperiment

Enkodieren neuer Wörter

Wie erwartet ist in der Kategorisierungsaufgabe des Sprachgedächtnisexperimentes beim Enkodieren neuer Wörter im Vergleich zu den bereits gesehen eine größere Anzahl an Arealen aktiviert (Kontrast neu>alt). Die Mehraktivierungen beim Enkodieren finden sich ausschließlich linksseitig (BA9, BA45, BA47) (siehe Tabelle 4.5).

Der Umstand, dass die Mehraktivierungen beim Enkodieren neuen Materials ausschließlich linksseitig zu finden sind, passt zu den Ergebnissen von Vorgängerstudien, welche zeigten,

dass die Lateralisierung beim Enkodieren neuen Materials abhängig von der Verbalisierbarkeit ist. Da es sich hier um Wörter handelt, bestätigen die rein linkshemisphärischen Mehraktivierungen diese Theorie [33].

Beim Enkodieren neuer Wörter zeigen sich geschlechtsspezifische Aktivierungsmuster. Männer zeigen insgesamt stärkere Aktivierungen als Frauen; der Kontrast männlich>weiblich zeigt beim gleichen p -Wert deutlich mehr Aktivierungen als der Kontrast weiblich>männlich (siehe Tabelle 4.10). Frauen aktivieren nur in zwei Arealen der linken Hemisphäre stärker als Männer, nämlich im linken Hippocampus und im linken Wernicke-Areal (BA22) (siehe Abbildung 4.7). Dies zeigt zum einen, dass Männern die Sprachgedächtnisaufgabe schwieriger fällt, bzw. sie mehr Hirnareale zur Lösung rekrutieren müssen; zum anderen scheinen Frauen eine stärkere Linkslateralisierung in den für Sprache und Gedächtnis relevanten Zentren (Wernicke-Areal, Hippocampus) aufzuweisen. Dieses Resultat widerspricht der Theorie, dass Frauen in verbalen Aufgaben aufgrund einer weniger ausgeprägten Lateralisierung bessere Leistungen erzielen (siehe Kapitel 1.6.1). Die stärkere Aktivierung des linken Hippocampus bei Frauen wurde allerdings bereits in einer früheren fMRT-Studie bei Sprachaufgaben konstatiert. So konnte in einer kanadischen fMRT-Studie aus dem Jahr 2011 eine Mehraktivierung im linken Hippocampus bei der Enkodierung, der Wiedererkennung und der späteren Wiedererkennung von Pseudowörtern bei weiblichen im Vergleich zu männlichen Probanden festgestellt werden [7].

Männer hingegen aktivieren beim Enkodieren neuer Wörter bilateral verteilt stärker als Frauen. Der Großteil der Mehraktivierungen ist dennoch in der linken Hemisphäre lokalisiert (siehe Tabelle 4.10). Die stärkeren Aktivierungen bei den männlichen Probanden stellen sich insbesondere im linken Frontallappen (BA10, BA11) und im rechten und linken limbischen Lappen (BA32, BA23, BA24) dar. Diese Mehraktivierung bei den männlichen Probanden während der verbalen Aufgabe steht im Einklang mit unserer Forschungshypothese und dem aktuellen Stand der Forschung zu Gender und Sprache (z.B. [30]).

Aktivierungen in Abhängigkeit der zur Bedienung der MRT-Maus verwendeten Hand

Um zu ermitteln, inwiefern die zur Bedienung der MRT-Maus verwendete Hand die Aktivierungen beim Sprachgedächtnisexperiment beeinflusst, wurde zum einen eine ANOVA mit den beiden Faktoren Handseite und Geschlecht durchgeführt, welche nur die Mehraktivierungen bei der Betrachtung neuen Materials berücksichtigte, zum anderen eine ANOVA mit den Faktoren Bekanntheit und Geschlecht, welche allein mit den Aktivierungen während der Bedienung der MRT-Maus mit der linken Hand durchgeführt wurde.

Es existiert kein nennenswerter Haupteffekt für den Faktor Handseite in der ANOVA mit den Faktoren Handseite und Geschlecht; lediglich im rechten Cerebellum ist hier eine Aktivierung zu verzeichnen. Ebenso findet sich keine Interaktion dieser beiden Faktoren.

Auch im direkten Vergleich der beiden Hände während der Sortierungsaufgabe wird deutlich, dass es fast keine Unterschiede der Hirnaktivierungen gibt, je nachdem ob die MRT-Maus mit der rechten oder der linken Hand bedient wurde. So zeigt der Kontrast rechts>links eine Aktivierung im rechten Cerebellum (Ncl. dentatus) und eine Aktivierung im inferioren, frontalen Gyrus (BA47). BA47 ist ein mit Sprache assoziiertes Assoziationsareal, welches neben dem Broca-Areal liegt. Es hat sowohl eine Bedeutung für die satzsemantische Verarbeitung von Sprache (Syntax) [95], als auch für das Arbeitsgedächtnis (“[...]BA47[...] unterstützt kontrollierten Zugang zu gespeicherten, begrifflichen Figuren” aus [6]). Der Kontrast links>rechts offenbart lediglich eine Aktivierung im rechten Nucleus caudatus.

Vergleicht man diese Resultate mit den Ergebnissen aus dem ersten Teil des Experimentes (alleiniges Tappen) verwundert zunächst der Unterschied. Beim alleinigen Tappen sind deutlich mehr Areale aktiviert beim Tappen mit der rechten Hand als beim Tappen mit der linken Hand. Dieser Effekt lässt sich beim Sprachgedächtnisexperiment abgesehen von der einzigen Mehraktivierung im inferioren frontalen Gyrus (BA47) nicht reproduzieren. Es ist allerdings klar, dass sich die Aktivierungen beim alleinigen Tappen gänzlich anders gestalten als jene, die durch die Bedienung der Maus im Sprachgedächtnisexperiment zustande kommen. Während beim alleinigen Klicken auf der Maus der Proband hier voll und ganz auf die motorische Aufgabe konzentriert ist, so liegt die Konzentration im Sprach-

gedächtnisexperiment bei den Wörtern und Pseudowörtern und das Tappen ist hier nur ein Mittel zum Zweck und geschieht nebenbei.

Die Hypothesen in Bezug auf die Verwendung der linken Hand im Sprachgedächtnisexperiment müssen folglich verworfen werden. Es scheint bezüglich der Aktivierung keinen Unterschied zu machen, welche Hand zur Bedienung der Maus herangezogen wird. Die Resultate sprechen deshalb gegen die ursprüngliche Idee einer engen Verknüpfung und gegenseitigen Beeinflussung der linkshemisphärischen Sprachareale und linkshemisphärischen motorischen Areale beim Verwenden der linken Hand zur Mausbedienung.

5.2.3 Zusammenfassung

Ausgehend von den im vorliegenden Kapitel diskutierten Resultaten können die in Kapitel 2 aufgestellten Fragen zusammengefasst beantwortet werden:

Zum alleinigen Maustappen bleibt festzuhalten, dass es starke Asymmetrien gibt, je nachdem mit welcher Hand auf der Maus geklickt wird. Erfolgt das Tappen mit der dominanten, rechten Hand, zeigt sich eine deutlich größere Aktivität in motorischen wie sonstigen Arealen beider Hemisphären. Nennenswert sind hier z.B. die beiden prämotorischen Areale (rechts und links), die beim Tappen mit der rechten Hand stärker aktiviert sind. Beim alleinigen Tappen existieren allerdings keine geschlechtsspezifischen Aktivierungen.

Zum Sprachgedächtnisexperiment bleibt festzuhalten, dass es keine nennenswerten Unterschiede der Aktivierungen gibt, je nachdem, ob die Bedienung der Maus während der Sortierungsaufgabe mit der rechten oder der linken Hand ausgeführt wird, die Forschungshypothese hat sich hier also nicht bestätigt. Männer zeigen im Sprachgedächtnisexperiment erwartungsgemäß stärkere Aktivierungen, welche ebenfalls gemäß der Hypothese eher linkshemisphärisch zu finden sind. Im Einklang mit der Forschungshypothese findet sich auch eine größere Anzahl an aktivierten Arealen beim Enkodieren neuer Wörter im Vergleich zu den bereits gesehen und diese Aktivierungen finden sich linksseitig (Lateralisierung beim Enkodieren des Materials ist abhängig von der Verbalisierbarkeit des Materials, siehe Kapitel 1.3.1).

Bezüglich der Fehlerraten und Reaktionszeiten gibt es keinen signifikanten Unterschied

zwischen Männern und Frauen und ebenfalls keinen signifikanten Unterschied, je nachdem ob die MRT-Maus mit der rechten oder linken Hand bedient wurde.

Kapitel 6

Limitationen

Der direkte Vergleich der Aktivierungen zwischen den beiden Bedingungen - Bedienung der Maus im Sprachgedächtnisexperiment mit der linken bzw. der rechten Hand - ist nur bedingt möglich ist, da die beiden untersuchten Probandengruppen nicht identisch sind.

Der Grund dafür, warum dennoch diese Vorgehensweise gewählt wurde, besteht darin, dass die Studie aufgrund des Studiendesigns die intrinsische Eigenschaft besitzt, nicht für die Wiederholung unter Verwendung derselben Probanden geeignet zu sein. Das Experiment ist in dieser Form nur durchführbar, wenn die Probanden die Pseudowörter zum ersten Mal sehen, sonst kann in der Auswertung die Unterscheidung zwischen "bereits bekannten" und "unbekannten" Wörtern nicht mehr gemacht werden. Hätten die gleichen Probanden dasselbe Experiment mit der linken Hand durchgeführt, wären die Bedingungen während der beiden Durchgänge gänzlich verschieden gewesen (im ersten Durchlauf Neuheit der Wörter, Bekanntheit im Zweiten). So wären etwaige Unterschiede der Aktivierungen nicht auf die verwendete Handseite zurückführbar. Weiterhin hätte dies eine Rücksichtnahme auf die individuellen Lerngeschwindigkeiten der Probanden erfordert.

Aus diesem Grunde hat man sich für diese Studie auf das Prozedere geeinigt, den zweiten Durchgang, also die Bearbeitung der Aufgabe mit der MRT-Maus in der linken Hand, mit neuen Probanden durchführen zu lassen. Es wurde darauf geachtet, dass die beiden Probandengruppen vergleichbar sind: So handelte es sich jeweils zu 50% um weibliche und männliche Probanden, und die Probanden waren von Alter (23-35 Jahre) und Bildungsstand (Hochschulstudenten) ähnlich.

Kapitel 7

Fazit

Im Gegensatz zur ursprünglichen Forschungshypothese konnte im Sprachgedächtnisexperiment kein signifikanter Unterschied bezüglich der Aktivierungen in Abhängigkeit von der zur Bedienung der MRT-Maus verwendeten Hand gefunden werden. Prinzipiell ist es folglich nicht von Bedeutung, ob die Maus mit der rechten oder linken Hand bedient wird.

Dennoch wird an dieser Stelle die Empfehlung ausgesprochen, bei Sprachaufgaben, die die Enkodierung neuen Materials erfordern, weiterhin die dominante Hand zur Bedienung der Maus heranzuziehen. Dazu sei darauf hingewiesen, dass es seit Beginn der Durchführung von fMRT-Studien konventionell üblich war, Rechtshändern die MRT-Maus in die rechte Hand zu geben. Um die Vergleichbarkeit mit Vorgängerstudien zu gewährleisten, sollte diese Vorgehensweise beibehalten werden. Weiterhin zeigte sich in der statistischen Auswertung der behavioralen Daten, dass es eine – wenn auch nicht statistisch signifikante – Tendenz zu einer höheren Fehlerrate bei Verwendung der linken Hand gibt.

Literaturverzeichnis

- [1] Amunts K, Schlaug G, Schleicher A, Steinmetz H, Dabringhaus A, Roland P, Zilles K (1996) Asymmetry in the human motor cortex and handedness. *Neuroimage* 4(3 Pt 1)
- [2] Andreano J, Cahill L (2009) Sex influences on the neurobiology of learning and memory. *Learning & Memory* 16: 248
- [3] Baddeley A (1974) *Recent advances in learning and motivation*. New York Academic Press
- [4] Baddeley A (2000) The episodic buffer: a new component of working memory? *Trends in cognitive sciences* 4: 417–423
- [5] Baddeley A (2001) Is working memory still working? *American Psychologist* 56: 851–864
- [6] Badre D, Wagner A (2007) Left ventrolateral prefrontal cortex and the cognitive control of memory. *Neuropsychologia* 45: 2883–2901
- [7] Banks S, Jones-Gotman M, Ladowski D, Sziklas V (2011) Sex differences in the medial temporal lobe during encoding and recognition of pseudowords and abstract designs. *Neuroimage*
- [8] Bell E, Willson M, Wilman A, Dave S, Silverstone P (2006) Males and females differ in brain activation during cognitive tasks. *Neuroimage* 30: 529–538
- [9] Beltramello A, Cerini R, Puppini G, El-Dalati G, Viola S, Martone E, Cordopatri D, Manfredi M, Aglioti S, Tassinari G (1998) Motor representation of the hand in the

- human cortex: an f-MRI study with a conventional 1.5 T clinical unit. *The Italian Journal of Neurological Sciences* 19: 277–284
- [10] Berenbaum S, Baxter L, Seidenberg M, Hermann B (1997) Role of the hippocampus in sex differences in verbal memory: Memory outcome following left anterior temporal lobectomy. *Neuropsychology* 11: 585
- [11] Berlit P (2004) *Therapielexikon Neurologie*. Springer Berlin Heidelberg
- [12] Bohlin C (1994) Learning style factors and mathematics performance: Sex-related differences. *International Journal of Educational Research* 21: 387–398
- [13] Buckingham G, Main J, Carey D (2011) Asymmetries in motor attention during a cued bimanual reaching task: Left and right handers compared. *cortex* 47: 432–440
- [14] Burman D, Bitan T, Booth J (2008) Sex differences in neural processing of language among children. *Neuropsychologia* 46: 1349–1362
- [15] Chen C, Xue G, Dong Q, Jin Z, Li T, Xue F, Zhao L, Guo Y (2007) Sex determines the neurofunctional predictors of visual word learning. *Neuropsychologia* 45: 741–747
- [16] Connolly K, Stratton P (1968) Developmental changes in associated movements. *Developmental Medicine & Child Neurology* 10: 49–56
- [17] Cosgrove K, Mazure C, Staley J (2007) Evolving knowledge of sex differences in brain structure, function, and chemistry. *Biological psychiatry* 62: 847–855
- [18] Danek A, Heye B, Schroedter R (1992) Cortically evoked motor responses in patients with Xp22. 3-linked Kallmann's syndrome and in female gene carriers. *Annals of neurology* 31: 299–304
- [19] Deetjen, Speckmann, Hescheler (2005) *Physiologie*. Elsevier Urban&Fischer
- [20] Dromey C, Benson A (2003) Effects of concurrent motor, linguistic, or cognitive tasks on speech motor performance. *Journal of Speech, Language and Hearing Research, JSLHR* 46(5)

- [21] Filipek P, Richelme C, Kennedy D, Caviness V (1994) The young adult human brain: an MRI-based morphometric analysis. *Cerebral Cortex* 4: 344
- [22] Forman S, Cohen J, Fitzgerald M, Eddy W, Mintun M, Noll D (1995) Improved assessment of significant activation in functional magnetic resonance imaging (fMRI): use of a cluster-size threshold. *Magnetic Resonance in Medicine* 33: 636–647
- [23] Frey S (2008) Tool use, communicative gesture and cerebral asymmetries in the modern human brain. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* 363: 1951
- [24] Frisk V, Milner B (1990) The role of the left hippocampal region in the acquisition and retention of story content. *Neuropsychologia* 28(4)
- [25] Galea L, Kimura D (1993) Sex differences in route-learning. *Personality and individual differences* 14: 53–65
- [26] Gazzaniga M (2005) Forty-five years of split-brain research and still going strong. *Nature Reviews Neuroscience* 6: 653–659
- [27] Genovese C, Lazar N, Nichols T (2002) Thresholding of statistical maps in functional neuroimaging using the false discovery rate. *Neuroimage* 15: 870–878
- [28] Geschwind N, Galaburda A (1985) Cerebral lateralization. Biological mechanisms, associations, and pathology: III. A hypothesis and a program for research. *Archives Of Neurology* 42(7)
- [29] Giedd J, Vaituzis A, Hamburger S, Lange N, Rajapakse J, Kaysen D, Vauss Y, Rapoport J (1996) Quantitative MRI of the temporal lobe, amygdala, and hippocampus in normal human development: ages 4–18 years. *The Journal of comparative neurology* 366: 223–230
- [30] Gizewski E, Krause E, Wanke I, Forsting M, Senf W (2006) Gender-specific cerebral activation during cognitive tasks using functional MRI: comparison of women in mid-luteal phase and men. *Neuroradiology* 48: 14–20

- [31] Gladue B, Michael Bailey J (1995) Spatial ability, handedness, and human sexual orientation. *Psychoneuroendocrinology* 20: 487–497
- [32] Gleixner C, Müller M, Wirth S (2009) *Neurologie und Psychiatrie*. Medizinische Verlags- und Informationsdienste
- [33] Golby A, Poldrack R, Brewer J, Spencer D, Desmond J, Aron A, Gabrieli J (2001) Material-specific lateralization in the medial temporal lobe and prefrontal cortex during memory encoding. *Brain* 124: 1841–1854
- [34] Golby A, Poldrack R, Brewer J, Spencer D, Desmond J, Aron A, Gabrieli J (2001) Material-specific lateralization in the medial temporal lobe and prefrontal cortex during memory encoding. *Brain* 124: 1841
- [35] Goldstein J, Seidman L, Horton N, Makris N, Kennedy D, Caviness V, Faraone S, Tsuang M (2001) Normal sexual dimorphism of the adult human brain assessed by in vivo magnetic resonance imaging. *Cerebral Cortex* 11: 490
- [36] Gräfe K, Zipfel S, Herzog W, Löwe B (2004) Screening psychischer Störungen mit dem Gesundheitsfragebogen für Patienten (PHQ-D). *Diagnostica* 50: 171–181
- [37] Haaland K (2006) Left hemisphere dominance for movement. *The Clinical Neuropsychologist* 20(4)
- [38] Haaland K, Harrington D (1996) Hemispheric asymmetry of movement. *Current Opinion In Neurobiology* 6(6)
- [39] Hagler Jr D, Saygin A, Sereno M (2006) Smoothing and cluster thresholding for cortical surface-based group analysis of fMRI data. *Neuroimage* 33: 1093–1103
- [40] Hall J, Kimura D (1995) Sexual orientation and performance on sexually dimorphic motor tasks. *Archives of Sexual Behavior* 24: 395–407
- [41] Hamilton C (1995) Beyond sex differences in visuo-spatial processing: The impact of gender trait possession. *British Journal of psychology* 86: 1–20

- [42] Herlitz A, Nilsson L, Bäckmann L (1997) Gender differences in episodic memory. *Memory & Cognition* 25(6)
- [43] Iverson J, Goldin-Meadow S (1998) Why people gesture when they speak. *Nature* 396: 228–228
- [44] Jaeger J, Lockwood A, Van Valin Jr R, Kemmerer D, Murphy B, Wack D (1998) Sex differences in brain regions activated by grammatical and reading tasks. *Neuroreport* 9: 2803
- [45] Jaeger J, Lockwood A, Van Valin Jr R, Kemmerer D, Murphy B, Wack D (1998) Sex differences in brain regions activated by grammatical and reading tasks. *Neuroreport* 9: 2803
- [46] Jäncke L (2005) *Methoden der Bildgebung in der Psychologie und den kognitiven Neurowissenschaften*. Verlag W. Kohlhammer
- [47] Kansaku K, Muraki S, Umeyama S, Nishimori Y, Kochiyama T, Yamane S, Kitazawa S (2005) Cortical activity in multiple motor areas during sequential finger movements: an application of independent component analysis. *Neuroimage* 28: 669–681
- [48] Kansaku K, Yamaura A, Kitazawa S (2000) Sex differences in lateralization revealed in the posterior language areas. *Cerebral Cortex* 10: 866
- [49] Karlsgodt K, Shirinyan D, van Erp T, Cohen M, Cannon T (2005) Hippocampal activations during encoding and retrieval in a verbal working memory paradigm. *Neuroimage* 25: 1224–1231
- [50] Karnath HO, Thier P *Neuropsychologie*. Springer Berlin Heidelberg
- [51] Kelley W, Miezin F, McDermott K, Buckner R, Raichle M, Cohen N, Ollinger J, Akbudak E, Conturo T, Snyder A (1998) Hemispheric specialization in human dorsal frontal cortex and medial temporal lobe for verbal and nonverbal memory encoding. *Neuron* 20: 927–936

- [52] Kim S, Ashe J, Hendrich K, Ellermann J, Merkle H, Ugurbil K, Georgopoulos A (1993) Functional magnetic resonance imaging of motor cortex: hemispheric asymmetry and handedness. *Science* 261: 615
- [53] Kimura D (1973) Manual activity during speaking. I. Right-handers. *Neuropsychologia* 11(1)
- [54] Kimura D (1996) Sex, sexual orientation and sex hormones influence human cognitive function. *Current Opinion in Neurobiology* 6: 259–263
- [55] Kramer J, Delis D, Kaplan E, O'Donnell L, Prifitera A (1997) Developmental sex differences in verbal learning. *Neuropsychology* 11(4)
- [56] Kramer J, Delis D, Kaplan E, O'Donnell L, Prifitera A (1997) Developmental sex differences in verbal learning. *Neuropsychology* 11: 577
- [57] Kulynych J, Vladar K, Jones D, Weinberger D (1994) Gender differences in the normal lateralization of the supratemporal cortex: MRI surface-rendering morphometry of Heschl's gyrus and the planum temporale. *Cerebral Cortex* 4: 107
- [58] Larrabee G, Crook T (1993) Do men show more rapid age-associated decline in simulated everyday verbal memory than do women?. *Psychology and aging* 8: 68
- [59] Lehrner J (1993) Gender differences in long-term odor recognition memory: verbal versus sensory influences and the consistency of label use. *Chemical Senses* 18: 17
- [60] Lehrner J, Pusswald G, Fertl E, Strubreither W, Krypsin-Exner I (2010) *Klinische Neuropsychologie*. SpringerWienNewYork
- [61] Lewin C, Wolgers G, Herlitz A (2001) Sex differences favoring women in verbal but not in visuospatial episodic memory. *Neuropsychology* 15: 165
- [62] Liepmann H (1925) *Lehrbuch der Nervenkrankheiten*. Springer
- [63] Linn M, Petersen A (1985) Emergence and characterization of sex differences in spatial ability: A meta-analysis. *Child development* : 1479–1498

- [64] Löwe B, Gräfe K, Zipfel S, Spitzer R, Herrmann-Lingen C, Witte S, Herzog W (2003) Detecting panic disorder in medical and psychosomatic outpatients:: Comparative validation of the Hospital Anxiety and Depression Scale, the Patient Health Questionnaire, a screening question, and physicians' diagnosis. *Journal of psychosomatic research* 55: 515–519
- [65] McGlone J (1978) Sex differences in functional brain asymmetry. *Cortex* 14(1)
- [66] Medland S, Geffen G, Mcfarland K (2002) Lateralization of speech production using verbal/manual dual tasks: meta-analysis of sex differences and practice effects. *Neuropsychologia* 40(8)
- [67] Meister I, Boroojerdi B, Foltys H, Sparing R, Huber W, Töpper R (2003) Motor cortex hand area and speech: implications for the development of language. *Neuropsychologia* 41: 401–406
- [68] Meister I, Buelte D, Staedtgen M, Boroojerdi B, Sparing R (2009) The dorsal premotor cortex orchestrates concurrent speech and fingertapping movements. *European Journal of Neuroscience* 29: 2074–2082
- [69] Mieschke P, Elliott D, Helsen W, Carson R, Coull J (2001) Manual asymmetries in the preparation and control of goal-directed movements. *Brain and Cognition* 45: 129–140
- [70] Moffat S, Hampson E (1996) A curvilinear relationship between testosterone and spatial cognition in humans: Possible influence of hand preference. *Psychoneuroendocrinology* 21: 323–337
- [71] Murphy D, DeCarli C, McIntosh A, Daly E, Mentis M, Pietrini P, Szczepanik J, Schapiro M, Grady C, Horwitz B (1996) Sex differences in human brain morphometry and metabolism: an in vivo quantitative magnetic resonance imaging and positron emission tomography study on the effect of aging. *Archives of General Psychiatry* 53: 585

- [72] Newton J, Sunderland A, Gowland P (2005) fMRI signal decreases in ipsilateral primary motor cortex during unilateral hand movements are related to duration and side of movement. *Neuroimage* 24: 1080–1087
- [73] Nichols T, Hayasaka S (2003) Controlling the familywise error rate in functional neuroimaging: a comparative review. *Statistical methods in medical research* 12: 419–446
- [74] Nirkko A, Ozdoba C, Redmond S, Bürki M, Schroth G, Hess C, Wiesendanger M (2001) Different ipsilateral representations for distal and proximal movements in the sensorimotor cortex: activation and deactivation patterns. *Neuroimage* 13: 825–835
- [75] Oldfield R (1971) The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 9: 97–113
- [76] Paus T, Otaky N, Caramanos Z, Macdonald D, Zijdenbos A, d’Avirro d’Avirro D, Gutmans D, Holmes C, Tomaiuolo F, Evans A (1996) In vivo morphometry of the intrasulcal gray matter in the human cingulate, paracingulate, and superior-rostral sulci: hemispheric asymmetries, gender differences and probability maps. *Journal of Comparative Neurology* 376: 664–673
- [77] Pugh K, Shaywitz B, Shaywitz S, Constable R, Skudlarski P, Fulbright R, Bronen R, Shankweiler D, Katz L, Fletcher J (1996) Cerebral organization of component processes in reading. *Brain: a journal of neurology* 119: 1221–1238
- [78] Pulvermüller F, Hauk O, Nikulin V, Ilmoniemi R (2005) Functional links between motor and language systems. *The European Journal of Neuroscience* 21(3)
- [79] Ransil B, Schachter S (1994) Test-retest reliability of the Edinburgh Handedness Inventory and Global Handedness preference measurements, and their correlation. *Perceptual and motor skills* 79: 1355–1372
- [80] Repovš G, Baddeley A (2006) The multi-component model of working memory: Explorations in experimental cognitive psychology. *Neuroscience* 139: 5–21

- [81] Rizzolatti G, Arbib M (1998) Language within our grasp. *Trends in neurosciences* 21: 188–194
- [82] Schelzig S (2010), Aktivierungsmuster im Gehirn beim Bedienen einer Maus in fMRT- Sprachexperimenten
- [83] Schlaepfer T, Harris G, Tien A, Peng L, Lee S, Pearlson G (1995) Structural differences in the cerebral cortex of healthy female and male subjects: a magnetic resonance imaging study. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 61: 129–135
- [84] Serrien D, Ivry R, Swinnen S (2006) Dynamics of hemispheric specialization and integration in the context of motor control. *Nature reviews Neuroscience* 7(2)
- [85] Shaywitz B, Shaywitz S, Pugh K, Fulbright R, Constable R, Skudlarski P, Fulbright R, Bronen R, Fletcher J, Shankweiler D, Katz L, Gore J (1995) Sex differences in the functional organization of the brain for language. *Nature* 373: 607–609
- [86] Silverman I, Choi J, Peters M (2007) The hunter-gatherer theory of sex differences in spatial abilities: Data from 40 countries. *Archives of Sexual Behavior* 36: 261–268
- [87] Smith M, Milner B (1981) The role of the right hippocampus in the recall of spatial location. *Neuropsychologia* 19: 781–793
- [88] Speck O, Ernst T, Braun J, Koch C, Miller E, Chang L (2000) Gender differences in the functional organization of the brain for working memory. *Neuroreport* 11(11)
- [89] Spitzer, Kroenke, and W (1999) Patient Health Questionnaire Primary Care Study Group. Validation and utility of a self-reported version of PRIME-MD: The PHQ primary care study. *Journal of the American Medical Association*
- [90] Spitzer R, Kroenke K, Quenter A, Zipfel S, Buchholz C, Witte S, Herzog W (2004) Comparative validity of three screening questionnaires for DSM-IV depressive disorders and physicians' diagnoses. *Journal of Affective Disorders* 78: 131–140
- [91] Talairach J, Tournoux P (1988) *Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain: 3-D Dimensional Proportional System: An Approach to Cerebral Imaging*. Thieme

- [92] Temple C, Cornish K (1993) Recognition memory for words and faces in schoolchildren: A female advantage for words. *British journal of developmental psychology*
- [93] Tokimura H, Asakura T, Tokimura Y, Oliviero A, Rothwell J (1996) Speech-induced changes in corticospinal excitability. *Annals of Neurology* 40: 628–634
- [94] Trepel M (2008) *Neuroanatomie Struktur und Funktion*. Elsevier Urban&Fischer
- [95] Tyler L, Marslen-Wilson W, Randall B, Wright P, Devereux B, Zhuang J, Papoutsis M, Stamatakis E (2011) Left inferior frontal cortex and syntax: function, structure and behaviour in patients with left hemisphere damage. *Brain* 134: 415
- [96] Volkmann J, Schnitzler A, Witte O, Freund H (1998) Handedness and asymmetry of hand representation in human motor cortex. *Journal of Neurophysiology* 79(4)
- [97] Wada J, Rasmussen T (2007) Intracarotid injection of sodium amytal for the lateralization of cerebral speech dominance. 1960. *Journal of neurosurgery* 106: 1117
- [98] Witelson S, Glezer I, Kigar D (1995) Women have greater density of neurons in posterior temporal cortex. *The Journal of neuroscience* 15: 3418
- [99] Wu X, Chen K, Liu Y, Long Z, Wen X, Jin Z, Yao L (2008) Ipsilateral brain deactivation specific to the nondominant hand during simple finger movements. *Neuroreport* 19: 483
- [100] Zelinski E, Gilewski M, Schaie K (1993) Individual differences in cross-sectional and 3-year longitudinal memory performance across the adult life span. *Psychology and Aging* 8: 176

Danksagung

Der größte und herzlichste Dank gilt meiner Doktormutter und Betreuerin

Frau Prof. Dr. rer. nat. Dr. med. Bettina Pfeiderer für die freundliche Überlassung des Themas und die Erstbegutachtung. Ihr ist außerdem Dank geschuldet für die ständige Bereitschaft Unklarheiten zu erklären und das weitere Vorgehen zu besprechen. Ihre Betreuung hat sich insbesondere dadurch ausgezeichnet, dass sie stets Zeit für Besprechungen gefunden hat und es ihr nie an aufmunternden Worten oder Geduld mangelte.

Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Walter L. Heindel danke ich viemals für die Bereitstellung des MRTs.

Steffie möchte ich für die Unterstützung und Betreuung in der Anfangsphase und für die Hilfe bei der Erhebung der Daten herzlichst danken.

Ein besonderer Dank gilt Pascal, der mir Mut gemacht hat, diese Arbeit mit \LaTeX zu schreiben und mir bei Fragen bezüglich der Bedienung und Formatierung zur Seite stand. Mit seiner ruhigen, aufbauenden Art machte er mir stets Mut, mich Problemen zu stellen und rational über Lösungen nachzudenken statt zu verweifeln.

Vielen Dank an alle meine Probanden, die sich teilweise sehr spontan bereit erklärt haben an meiner Studie teilzunehmen und ernsthaft sowie konzentriert mitzuarbeiten.

Danke auch an meine Eltern, meinen Bruder und meinen Opa Hans für die Unterstützung während des Studiums.

