

Aus der Neurologischen Klinik und Poliklinik  
der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Direktorin: Prof. Dr. med. Marianne Dieterich

Läsionsanalyse exekutiver Funktionen bei chronischen zerebralen  
Läsionen nach epilepsiechirurgischem Eingriff anhand von "Turm  
von London" und "Turm von Hanoi" auf dem Tablet-PC

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Sibylle Schuhwerk  
aus  
Augsburg  
2013

mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Adrian Danek

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. Gernot Schulte-Altendorneburg

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 25.04.2013

## Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	1
<b>1 Einleitung.....</b>	<b>3</b>
1.1 Exekutive Funktionsstörungen .....	3
1.1.1 Der "Turm von Hanoi" und der "Turm von London" als Messinstrumente exekutiver Funktionsstörungen .....	4
1.1.2 Weitere Testverfahren zur Untersuchung von Exekutivfunktionen .....	9
1.2 Anatomische Korrelate exekutiver Funktionen .....	11
<b>2 Fragestellung .....</b>	<b>15</b>
<b>3 Methoden.....</b>	<b>16</b>
3.1 Stichprobe .....	16
3.2 Untersuchungsverfahren.....	18
3.2.1 Neuropsychologische Testung.....	18
3.2.2 Bildgebung.....	20
3.2.3 Läsionsanalyse mit Voxel-based lesion-symptom mapping.....	21
<b>4 Ergebnisse der Läsionsanalyse.....</b>	<b>23</b>
4.1 Vorbemerkungen zur Ausgabe der Ergebnisse der Läsionsanalyse .....	23
4.1.1 Graphische Darstellung der Ergebnisse.....	23
4.1.2 Systematische Verzerrung der Ergebnisse .....	23
4.2 Ausgewählte Parameter des Turms von Hanoi und des Turms von London ....	25
4.2.1 Gesamt-Lösungszeit über alle 20 Aufgaben .....	25
4.2.2 Optimale Lösung.....	28
4.3 Andere Testverfahren exekutiver Funktionen.....	31
4.3.1 5-Punkte-Test .....	31
4.3.2 Phonologische Wortflüssigkeit .....	32
4.3.3 Semantische Wortflüssigkeit .....	33
4.3.4 EXIT-25 .....	34
4.3.5 Matrizen-test .....	35
4.3.6 Stroop-Paradigma.....	36
4.4 Tests zu Gedächtnis und Aufmerksamkeit .....	37

4.4.1	TAP: geteilte Aufmerksamkeit.....	37
4.4.2	CVLT .....	39
4.4.3	Rey-Osterrieth Complex-Figure .....	40
4.5	Ergebnisübersicht .....	43
<b>5</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>44</b>
5.1	Methodische Aspekte.....	44
5.1.1	Sind Läsionsanalysen ein zeitgemäßes Instrument?.....	44
5.1.2	Die Suche nach Korrelation von Funktion und Anatomie: Vor- und Nachteile von Läsionsanalysen im Vergleich zu anderen Methoden .....	45
5.2	Diskussion der Ergebnisse.....	51
5.2.1	Turm von Hanoi .....	51
5.2.2	Turm von London.....	53
5.2.3	Gemeinsamkeiten und Unterschiede der Läsionsanalysen des Turms von Hanoi und des Turms von London .....	57
5.2.4	Untersuchte Testverfahren exekutiver Funktionen .....	57
5.2.5	Untersuchte Testverfahren zu Aufmerksamkeit und Gedächtnis .....	63
5.3	Interpretation der Ergebnisse .....	67
5.3.1	Funktionelle Anatomie bei Epilepsiepatienten und Patienten nach epilepsiechirurgischem Eingriff .....	67
5.3.2	Beurteilung der vorliegenden Ergebnisse.....	68
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>71</b>
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>73</b>
<b>8</b>	<b>Anhang .....</b>	<b>85</b>
<b>9</b>	<b>Danksagung.....</b>	<b>90</b>

# 1 Einleitung

## 1.1 Exekutive Funktionsstörungen

Das menschliche Gehirn verfügt über eine Vielzahl von Fähigkeiten, angefangen von der Wahrnehmung und Verarbeitung äußerer Sinneseindrücke über das Entstehen und Fühlen von Emotionen, Speicherung von Informationen im Gedächtnis bis hin zu komplexen kognitiven Leistungen wie z.B. dem Vorausplanen von Handlungen. Einige der höheren Hirnleistungen werden unter dem Begriff der sogenannten "Exekutivfunktionen" zusammengefasst. Der Begriff selbst und die Definition der Funktionen, die darunter zu verstehen sind, sind in der Literatur nicht einheitlich. Im weiteren Sinn werden darunter die Funktionen verstanden, die im präfrontalen Cortex (PFC) verarbeitet werden: Aufmerksamkeitsfunktionen, Arbeitsgedächtnis, abstraktes Denkvermögen, problemlösendes Denken, kognitive Flexibilität und Kreativität, Handlungsplanung und -kontrolle, emotionales Erleben, Steuerung sozialer Interaktion und die Fähigkeit zur Unterdrückung unwichtiger Informationen oder Reaktionen (Inhibition) (Danek und Göhringer 2005; von Cramon 2006). Im engeren Sinn kann man Exekutivfunktionen als "Steuerung des Verhaltens über die Zeit" bezeichnen (Grafman und Litvan 1999); Antriebs- und emotionale Funktionen gehören strenggenommen nicht dazu.

In dieser Arbeit richtete sich das Hauptaugenmerk auf die Komponente der Handlungsplanung der exekutiven Funktionen.

### 1.1.1 Der "Turm von Hanoi" und der "Turm von London" als Messinstrumente exekutiver Funktionsstörungen

Für die klinische bzw. neuropsychologische Untersuchung der Planungskomponente der exekutiven Funktionen werden vor allem sogenannte "Transformationsaufgaben" verwendet. Bei diesen Aufgaben muss der Untersuchte folgende Leistungen erbringen: Vorausplanen, zielgerichtetes Handeln und Inhibition von Handlungen, die oberflächlich betrachtet sinnvoll erscheinen, langfristig aber nicht zweckmäßig sind (Berg und Byrd 2002).

Klix und Neumann setzten für die psychologische Testung des Planungs- und Lösungsvermögens erstmals ein Mehrzug-Puzzle ein, das der französische Mathematiker Edouard Lucas (1842-1891) - ursprünglich als Spiel - bereits vor über 100 Jahren erfunden hatte: den sogenannten "Tour d'Hanoi" (Turm von Hanoi, TvH) (Klix et al. 1963). Dieser besteht aus einem Brett mit 3 Stäben, auf dem sich Holzscheiben verschiedener Größe befinden. Beim originalen TvH-Spiel sind die Scheiben - ihre Anzahl ist dabei variabel – am Anfang der Größe nach sortiert auf einem der beiden äußeren Stäbe platziert. Die größte Scheibe liegt zuunterst, die kleinste liegt oben. Ziel des Spiels ist, alle Scheiben vom einen äußeren auf den anderen äußeren Stab zu bringen, und zwar so, dass sie in gleicher Reihenfolge wie in der Ausgangsposition zum Liegen kommen. Es können aber alternativ zur Originalaufgabe auch andere Start- und Zielpositionen gewählt werden. Immer gibt es jedoch zwei Regeln zu beachten: Erstens darf nur eine Scheibe gleichzeitig bewegt und zweitens darf immer nur eine kleinere Scheibe auf eine größere Scheibe gelegt werden.

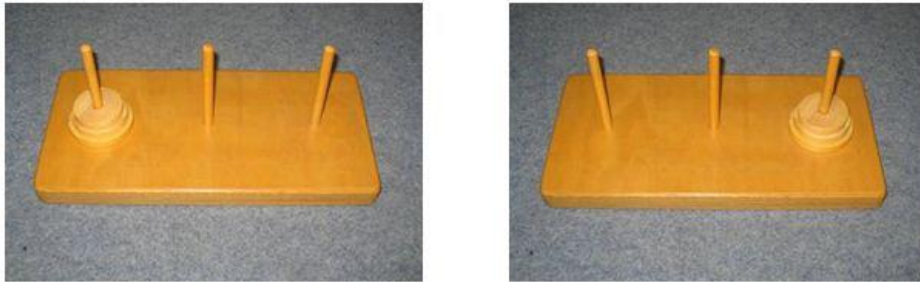


Abbildung 1: Holzversion des "Turms von Hanoi"

Bei einem Mehrzug-Puzzle dieser Art muss man vorausschauend planen, um von einer Ausgangssituation zu einem Endziel gelangen. Der Lösungsweg führt dabei oft über Zwischenziele, die dem Endziel intuitiv widersprechen.

Tim Shallice stellte 1982 als Alternative zum TvH einen von ihm selbst entwickelten Test, den "Tower of London" (Turm von London, TvL) vor (Shallice 1982). Er weist Ähnlichkeiten zum Turm von Hanoi auf, unterscheidet sich bei näherer Betrachtung aber deutlich: Drei farbige Kugeln werden hier auf drei Holzstäben unterschiedlicher Länge, die vertikal auf einem Brett befestigt sind, bewegt. Dabei passt auf den kürzesten Stab eine Kugel, auf den mittleren Stab maximal zwei und auf den längsten Stab drei Kugeln. Der Spieler muss die Kugeln von einer Ausgangsposition in eine vorgegebene Endposition bringen. Er darf immer nur maximal eine Kugel gleichzeitig bewegen. Je nach Ausgangs- und Endposition der Kugeln muss minimal eine bestimmte Anzahl von Kugelbewegungen vollzogen werden, um das Problem zu lösen.

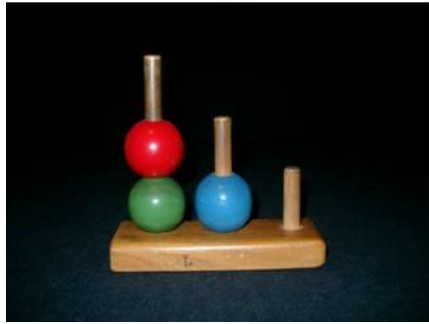


Abbildung 2: Beispiel für eine Start- und eine Endkonfiguration des TvL

Im Gegensatz zum TvH gibt es beim TvL nur eine einschränkende Regel, die der Spieler nicht verletzen darf: Es darf immer nur eine einzige Kugel zu einem Zeitpunkt bewegt werden. Dadurch, dass auf den kurzen und den mittleren Stab des TvL nur eine begrenzte Anzahl von Kugeln passt, sind die Zugmöglichkeiten bereits beschränkt. Während beim TvH also die Regel, nur kleinere auf größere Scheiben legen zu dürfen, aktiv eingehalten werden muss, ist beim TvL keine Regelverletzung in dieser Hinsicht möglich.

Es ist nicht völlig klar, warum Shallice den TvL als eigenen neuen Test vorschlug, anstatt die Fähigkeit zur Planung, Problemlösung und Regelbefolgung mit Hilfe des TvH zu untersuchen. Er kommentierte nur, dass beim TvL seiner Meinung nach eine bessere Möglichkeit zur Abstufung der Schwierigkeitsgrade des Puzzles gegeben wäre (Shallice 1982) und dass man mit dem TvL eine größere Auswahl qualitativ unterschiedlicher Aufgaben zur Verfügung hätte (Shallice und Burgess 1991; Berg und Byrd 2002). Diese Aussage ist schwer nachvollziehbar, wenn bedacht wird, wie viele Variationsmöglichkeiten des TvH möglich sind.

Dennoch wurden vor allem der TvL und einige seiner Varianten in die klinische Diagnostik und in die kognitive Neurowissenschaft aufgenommen. Der Turm von Hanoi wurde dagegen eher in der mathematischen Forschung berühmt, wo man sich mit den



mathematischen Hintergründen des Spiels beschäftigte (vgl. Hinz et al. 2005). In den kognitiven Neurowissenschaften wird er zwar gelegentlich eingesetzt, es wurden jedoch Zweifel daran geäußert, dass er zur Untersuchung des Planungsvermögens geeignet ist (Goel und Grafman 1995).

Trotzdem haben beide Puzzles einige Gemeinsamkeiten, was ihren theoretischen Hintergrund und ihre Anforderung an den Spielenden betrifft: Sowohl beim TvL als auch beim TvH gibt es meist eine, manchmal zwei, selten auch mehrere Zugfolgen, die den optimalen Lösungsweg darstellen, also mit der geringsten möglichen Anzahl an Zügen zur Lösung führen. Bei beiden Puzzles kann auch die Art der Instruktion variiert werden: Der Puzzle-Spieler kann entweder eine Zeitbegrenzung erhalten, in deren Rahmen er eine einzelne Puzzle-Aufgabe gelöst haben muss – die Anzahl der Züge steht ihm frei – oder er bekommt die Vorgabe, die Aufgabe in möglichst wenig Zügen zu lösen, egal wie lange er dafür braucht. Im ersteren Fall werden viele Untersuchte zunächst wahrscheinlich nach dem Trial-and-Error Prinzip vorgehen und höchstens implizit lernen, wie man systematisch den kürzesten Weg zur Lösung der Aufgaben wählt. Im zweiten Fall wird von Beginn an gefordert, dass der Untersuchte in Gedanken Züge vorausplant und dann erst ausführt. Selbstverständlich lassen sich beide Instruktionen auch kombinieren, was den Schwierigkeitsgrad weiter erhöht.

Im klinischen Kontext werden Mehrzugaufgaben wie der TvL und der TvH in der Regel eingesetzt, um die bereits oben genannten Fähigkeiten eines Patienten zu messen: Vorausplanen, zielgerichtetes Handeln und Inhibition von Handlungen, die oberflächlich betrachtet sinnvoll erscheinen, langfristig aber nicht zweckmäßig sind (Berg und Byrd 2002). Diese letztgenannte Anforderung wird bei den beschriebenen Transformations-Puzzles auch "Goal-/Subgoal Conflict" genannt, weil der Spielende das Endziel zunächst

ignorieren und sich auf ein Zwischenziel konzentrieren muss, um das Endziel erreichen zu können (Goel und Grafman 1995). Der Einsatz des TvL und des TvH erfolgt als Einzeltest oder im Rahmen von Testbatterien in der neuropsychologischen Untersuchung (z.B. modifizierte Version des TvL ("Stockings of Cambridge" in der CANTAB (Owen 1997).

### 1.1.2 Weitere Testverfahren zur Untersuchung von Exekutivfunktionen

Wie beschrieben können mit Transformationsaufgaben wie dem TvH und dem TvL nur einige Aspekte exekutiver Funktionsstörungen getestet werden. Es gibt eine Reihe weiterer Testverfahren, die sich mit der Erfassung einzelner oder kombinierter Störungen im Bereich der Exekutivfunktionen beschäftigen. Beispielhaft seien hier einige Testverfahren und die mit ihnen zu erfassenden Fähigkeiten bzw. Störungen genannt:

Testverfahren	untersuchte Fähigkeit
Farb-Wort-Interferenz-Test(Oswald und Fleischmann 1995)/Stroop-Paradigma (Stroop 1935)	Inhibition bei Interferenz
Wisconsin-Card-Sorting-Test (Grant und Berg 1948)	Kategorienbildung, kognitive Flexibilität, Risikobewertung
Standardisierte Link'sche Probe (Metzler 2000)	Sortieren, räumliches Planen und Handeln u.a.
5-Punkte-Test (Regard et al. 1982)	kreatives Denken
Regensburger-Wortflüssigkeits-Test (Aschenbrenner et al. 2000)	phonologische u. semantische Wortflüssigkeit
Trail-Making-Test (Reitan 1971)	kognitive Flexibilität
Standard Progressive Matrices (Raven et al. 2000)	deduktives und induktives Denken, Logik

Tabelle 1: Beispiele neuropsychologischer Testverfahren zur Testung exekutiver Funktionen

Außerdem existieren einige Testbatterien, die für die Untersuchung von exekutiven Funktionsstörungen eingesetzt werden können. Als Beispiele lassen sich die CANTAB (Sahakian und Owen 1992), der "Frontal Lobe Score" (FLS) (Ettlin et al. 2000; Wildgruber et al. 2000), die "Frontal Assessment Battery" ((FAB) (Dubois et al. 2000) bislang keine deutsche Übersetzung), die "Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome"-Testbatterie ((BADS) (Wilson et al. 1996), deutsche Version: (Ufer 2000)) oder das "EXIT-Interview" (Royall et al. 1992) nennen. Auch störungsunspezifischere

Verfahren wie die TAP (Zimmermann und Fimm 2002) können eine sinnvolle Ergänzung der Diagnostik darstellen.

## **1.2 Anatomische Korrelate exekutiver Funktionen**

Schon seit dem 19. Jahrhundert ist bekannt, dass der Frontallappen eine Rolle für eine große Anzahl an höheren kognitiven und sozialen Leistungen sowie für Emotion und Antrieb des Menschen spielt. Eine Schädigung des Frontallappens kann dabei zu gravierenden Störungen und Ausfällen im Bereich der Exekutivfunktionen führen. Der erste beschriebene und wohl bekannteste Patient mit Historie einer frontalen Läsion war Phineas Gage (Macmillan 2000). Vor über 150 Jahren fand sozusagen die erste "Läsionsanalyse" am lebenden Menschen statt: Der Zusammenhang zwischen der - recht umfangreichen - Verletzung des Frontalhirns von Phineas Gage und den damit einhergehenden kognitiven Ausfällen und Verhaltensänderungen wurde beobachtet und beschrieben.

Erst in den letzten Jahrzehnten wurden systematische Anstrengungen unternommen, solche Ausfälle genauer zu quantifizieren und zu analysieren. Zur Untersuchung der kognitiven Ausfälle waren im ersten Schritt valide Untersuchungsmethoden nötig.

Weiterführend konnte dann versucht werden, die detaillierten anatomischen Beziehungen der verschiedenen, unter dem Begriff Exekutivfunktionen zusammengefassten Fähigkeiten zu erforschen. Mit Voranschreiten der Technik und Methoden wie moderner Bildgebung erhielt man im letzten Jahrhundert weitere Erkenntnisse darüber, welche Regionen des Frontalhirns hauptsächlich an welchen Funktionen beteiligt sind. Durch die Untersuchung von Patientengruppen mit ähnlichen Läsionen - z.B. verursacht durch Schädel-Hirn-Traumata, Schlaganfälle, Tumoren oder degenerative Erkrankungen - konnten manche Funktionen des Frontalhirns anatomisch zugeordnet werden. Bedingt durch die Komplexität der zu untersuchenden Funktionen ist dennoch bis heute vieles noch unzureichend verstanden (Rorden und Karnath 2004).

Innerhalb des Frontalhirns ist vor allem der präfrontale Cortex (PFC), also der Teil des Frontallappens vor bzw. kranial der primär motorischen und prämotorischen Rinde, an höheren kognitiven Prozessen beteiligt. Der präfrontale Cortex kann in weitere funktionelle Einheiten unterteilt werden. Die Einteilung ist in der Literatur bezüglich der zugehörigen Anteile und der Namensgebung nicht klar definiert: Meist werden der dorsolaterale präfrontale Cortex (DLPFC), der ventromediale/orbitale präfrontale Cortex (VMPFC) und der zinguläre Cortex unterschieden, manchmal wird noch der ventrolaterale präfrontale Cortex (VLPFC) aufgeführt. Der DLPFC ist darunter derjenige Anteil, der im engeren Sinne Exekutivfunktionen, insbesondere Organisation, Planung und Aufmerksamkeit beherbergt. Der VMPFC ist vor allem für Persönlichkeitsfunktionen und der zinguläre Cortex für Motivation zuständig (Förstl 2005; Burruss et al. 2000). Seit der Einführung der funktionellen Bildgebung besteht die Bestrebung, eine noch feinere lokalisatorische Zuordnung von einzelnen kognitiven Funktionen zu Strukturen des PFC zu erhalten. Seitdem gibt es unzählige PET- und fMRT-Studien, die versucht haben, einzelne Prozesse bestimmten Hirnregionen zuzuordnen. Im Zuge dieser Flut an Untersuchungen wurden interessante Details der Funktionen des Frontallappens aufgedeckt. Mittlerweile wird in Reviews versucht, die neu gewonnenen Informationen auf einen gemeinsamen Nenner zu bringen (vgl. Goethals et al. 2004b; Cabeza und Nyberg 2000a). Dass dies oft nur schwer gelingt, mag dadurch erklärt sein, dass sich die Studien in ihrer Methodik und in der Auswertung zum Teil stark unterscheiden. Läsionsanalysen beschäftigen sich mit den funktionellen Auswirkungen von Hirnläsionen am lebenden Menschen. Diese Methode der anatomischen Zuordnung von Funktionen wird seit über hundert Jahren genutzt, um die Arbeitsweise des (menschlichen) Hirns besser zu verstehen. Bis zum routinemäßigen Einsatz moderner bildgebender Verfahren

war die genaue Lokalisation einer Läsion bei einer aufgetretenen Störung jedoch nur post mortem möglich (Rorden und Karnath 2004). Lange Zeit gab es außer Läsionsanalysen nur wenige Möglichkeiten, in vivo lokalisatorische Bezüge herzustellen, zum Beispiel in sehr grober Form mittels elektrophysiologischer Verfahren wie dem EEG. Durch Läsionsanalysen wurden viele Bezüge zwischen Anatomie und Funktion gefunden: Der primär motorische und sensorische Cortex, die primäre visuelle und auditive Verarbeitung sowie kognitive Funktionen wie Sprache oder Gedächtnis konnten bestimmten Hirnregionen zugeordnet werden. Mit Einführung der Bildgebung konnten genauere Daten erhoben werden. Eine große Anzahl an Patienten mit Läsionen durch Schädel-Hirn-Traumen, Schlaganfälle, Tumoren und degenerative Erkrankungen wurde seitdem systematisch untersucht, um mehr funktionell-anatomische Daten zu gewinnen. Die Untersuchungsmethoden waren dennoch lange unausgereift. Im Prinzip wurden vor allem Bilder von Läsionen bei einzelnen Patienten mit den jeweiligen Funktionsausfällen verglichen. Auf Gruppenebene konnten nur sehr grobe strukturelle Aussagen getroffen werden. Man kann auf diese Weise zwar zum Beispiel errechnen, dass Patienten mit links-frontalen Läsionen schlechter bei Aufgaben abschneiden, die die Sprachproduktion messen. Eine viel genauere Aussage als diese grobe Lokalisation lässt sich meist nicht treffen. Seit dem Einsatz der funktionellen Bildgebung mittels SPECT, PET und fMRT können Funktionen am gesunden Menschen untersucht werden. Diese Methoden brachten eine ganz neue Perspektive in die funktionell-anatomische Wissenschaft. Als Nebeneffekt wurden klassische Läsionsanalysen jedoch zunehmend in den Hintergrund gedrängt, obwohl diese ihren eigenen wichtigen Beitrag zur Klärung von Zuordnung von Lokalisation zu Funktion leisten können. Die Weiterentwicklung der statischen bildgebenden Verfahren wie Feinschicht-CT oder -MRT ermöglicht eine

detaillierte dreidimensionale Darstellung menschlicher Hirne in vivo. Neuere Generationen von MRT-Geräten bringen hier eine sehr gute räumliche Auflösung und ermöglichen es dem Untersucher durch die verschieden gewichteten Sequenzen – im Gegensatz zum CT – Läsionen besonders gut gegenüber gesundem Gewebe abzugrenzen.

Diese hochauflösenden MRT-Bilder liefern die Möglichkeit, Läsionen sehr fein zu rastern, jedes einzelne Teil der Läsion und damit zusammenhängende Funktionseinbußen statistisch zu analysieren. So können mit spezialisierter Software MRT-Bilder individueller Hirne mittels eines sogenannten Normalisierungsprozesses so konfiguriert werden, dass sie die Form eines Standardhirns annehmen und folglich trotz interindividueller anatomischer Unterschiede miteinander verglichen werden können. Zudem können die groben lokalisatorischen Zuordnungen wesentlich verfeinert werden, wenn die statistische Analyse nicht auf Gruppenebene der Individuen basiert, sondern jedes einzelne Voxel ("volume pixel", dreidimensionale Version eines digitalen Pixels) eines Hirnscans von der Software analysiert wird (Rorden und Karnath 2004).

Mittlerweile gibt es mehrere Software-Programme, die solche Analysen ermöglichen, z.B. Brain-Vox (Frank et al. 1997), Voxel-Based Morphometry (VBM) (Ashburner und Friston 2000) und das in dieser Arbeit verwendete "npm", welches in der MRICroN-Software (Rorden et al. 2007b) implementiert ist.



## 2 Fragestellung

Die hier vorgestellte Untersuchung beschäftigt sich mit der Charakteristik chronischer Hirnläsionen und ihren neuropsychologischen Korrelaten bei Patienten nach einem epilepsiechirurgischen Eingriff. Dabei soll die Läsionsanalyse einen Beitrag zum Verständnis des Zusammenhangs zwischen Anatomie und Funktion leisten. Diese Methode ermöglicht eine andere Herangehensweise an die funktionelle Neuroanatomie als die gegenwärtig populären Methoden wie fMRT oder SPECT, und schafft so eine zusätzliche, komplementäre Möglichkeit der Informationsgewinnung. In der vorliegenden Studie lag das besondere Interesse auf dem Zusammenhang zwischen Hirnläsionen und dem Abschneiden bei neuropsychologischen Testverfahren zur Messung exekutiver Funktionen, hier insbesondere des "Turms von Hanoi" (TvH) und des "Turms von London" (TvL). Die Studie beschäftigt sich dabei hauptsächlich mit folgenden Fragen:

- Welche Hirnregionen korrelieren bei dem vorliegenden Patientenkollektiv mit schlechtem Abschneiden bei TvH und TvL?
- Sind bei TvH und TvL unterschiedliche Regionen ausschlaggebend für schlechtes Abschneiden?
- Weisen andere Tests zur Erfassung exekutiver Funktionen ähnliche anatomische Korrelate auf wie diejenigen von TvH und TvL?
- Welche Regionen korrelieren bei diesem Patientenkollektiv mit schlechter Leistung bei Tests zu Gedächtnis und Aufmerksamkeit?
- Decken sich die Ergebnisse der Läsionsanalysen mit den Ergebnissen anderer Studien der funktionellen Neuroanatomie bzw. welche Gründe gibt es gegebenenfalls für abweichende Ergebnisse?

## 3 Methoden

### 3.1 Stichprobe

Für die Teilnahme an der Studie wurden 75 Patienten der Epilepsieambulanz der Neurologischen Klinik, Klinikum Großhadern (Prof. Dr. S. Noachtar) angeschrieben, die zwischen 1993 und 2006 einem epilepsiechirurgischen Eingriff am Temporal- oder Frontallappen unterzogen worden waren. Die Patienten sollten eine ausführliche postoperative neuropsychologische Untersuchung, eine 3D Feinschicht MRT-Aufnahme sowie eine ambulante epileptologische Untersuchung in der Spezialsprechstunde der Klinik erhalten. 28 Patienten willigten in die Teilnahme ein, wurden zwischen September 2006 und April 2007 einbestellt und neuropsychologisch untersucht. 6 Patienten mussten von der Studie ausgeschlossen werden: Drei Patienten lehnten eine Kernspintomographie ab, ein Patient erlitt während der neuropsychologischen Untersuchung einen epileptischen Anfall, ein Patient musste aufgrund seiner nicht-deutschen Muttersprache ausgeschlossen werden und eine Patientin brach die neuropsychologischen Tests ab. Die 22 in die Studie eingeschlossenen Patienten hatten in Folge ihres zwischen 13 bis 1 Jahr(en) zuvor vorgenommenen epilepsiechirurgischen Eingriffes umschriebene Läsionen (rechts temporal n=4; links temporal n=10; rechts und links frontal jeweils n=3; rechts frontotemporal n=2) im chronischen postoperativen Stadium.

Zum Zeitpunkt der Untersuchung nahmen 17 von 22 Patienten Medikamente zur antikonvulsiven Therapie ein, 16 von 22 Patienten waren anfallsfrei.

N	22
Frauen/Männer	11/11
Alter in Jahren	43,8 ( $\pm$ 10,4)
links temporale Läsion	10
rechts temporale Läsion	4
links frontale Läsion	3
rechts frontale Läsion	3
rechts frontotemporale Läsion	2

Tabelle 2: Epidemiologische Daten

Im Anhang finden sich Abbildungen der einzelnen Läsionen der Patienten, jeweils nach dem Normalisierungsprozess auf ein Standardhirn projiziert.

## **3.2 Untersuchungsverfahren**

### 3.2.1 Neuropsychologische Testung

#### *3.2.1.1 Der Turm von Hanoi und der Turm von London am Tablet-PC*

Die Patienten wurden mit einem PC-Programm untersucht, das von der Arbeitsgruppe Kognitive Neurologie der Neurologischen Klinik am Klinikum Großhadern, München, in Kooperation mit Prof. Hinz von der mathematischen Fakultät der LMU München entwickelt wurde (Hinz et al. 2009). Hierbei handelt es sich um eine Computer-Version der klassischen Tests des TvH und des TvL. Das Programm wurde auf einem Tablet-PC (Fujitsu Siemens Lifebook T3010) ausgeführt. Dessen Bildschirm ist für einen speziellen Stift berührungssensitiv und kann mit diesem gesteuert werden. Zudem lässt sich der Bildschirm um 180 Grad drehen und komplett über die Tastatur klappen. Mithilfe des Stiftes können die Aufgaben virtuell und in 3D-Ansicht auf dem Bildschirm durchgeführt werden.

Die Daten wurden mit der Version 2.1 des ToHaL (Tower of London and Hanoi) Programms erhoben. Im Programm können verschiedene Einstellungen gewählt bzw. eingegeben werden

Die Auswahl der einzelnen Aufgaben kann individuell vorgenommen oder es können im Programm vorhandene Zusammenstellungen bzw. Zufallszusammenstellungen gewählt werden. Für den TvH können Anzahl der Scheiben und der Stäbe sowie die Anzahl der Züge festgelegt werden, für den TvL nur die Anzahl der Züge. Außerdem sind jeweils spezielle Start- und Zielkonfigurationen einstellbar.

Für die Auswertung kann das Programm viele verschiedene Parameter erfassen: Die Planungs-, sowie die Durchführungs- und die Gesamtlösungszeit, die Anzahl der

gemachten Züge, die gemachten Fehler und die gewählten Lösungswege (anhand einer speziellen graphischen Darstellung, siehe Hinz et al. 2005, Hinz et al. 2009 und Sürer 2009).

In unserer Studie bearbeiteten die Patienten jeweils 20 Aufgaben des TvH und des TvL. Am Beginn standen jeweils zwei Aufgaben, die mit minimal zwei Zügen gelöst werden konnten (sog. 2-Zug-Aufgaben), im Anschluss folgten zwei 3-Zug-Aufgaben, je vier 4-Zug, 5-Zug, 6-Zug und 7-Zug-Aufgaben. Die ersten 12 Aufgaben des TvL entsprachen denjenigen der Erstbeschreibung des Verfahrens mit einer Holzversion (Shallice 1982).

### *3.2.1.2 Weitere Neuropsychologische Testverfahren*

Die Patienten wurden außerdem mit folgenden weiteren neuropsychologischen Testverfahren aus dem Bereich der sogenannten Exekutivfunktionen untersucht: Zahlenspanne vorwärts und rückwärts sowie Blockspanne vorwärts und rückwärts aus der Wechsler Memory Scale Revised (WMS-R) (Wechsler und Härting 2000); Matrizen test aus dem Wechsler Intelligenztest für Erwachsene (WIE) (von Aster et al. 2006); Wortflüssigkeit aus dem Regensburger Wortflüssigkeits-Test (RWT) (Aschenbrenner et al. 2000); 5-Punkte Test (Regard et al. 1982); Trail-Making-Test (TMT-A und TMT-B) (Reitan 1971); Mehrfach-Wortschatz-Intelligenztest (MWT-B) (Lehrl 1999). Eine detaillierte statistische Analyse der verschiedenen Testverfahren zur Messung exekutiver Funktionen im Zusammenhang mit den erhobenen Daten für den TvH und den TvL des ToHaL-Programms wurden in einer parallelen Dissertation untersucht (Sürer 2009).

Die Patienten wurden außerdem mit anderen neuropsychologischen Tests untersucht: Die Gedächtnisfunktion wurde mit dem California Verbal Learning Test (CVLT) (Niemann

et al. 1999) und dem Rey-Osterrieth Complex-Figure-Test (Fastenau et al. 1999) gemessen. Zur Testung der Aufmerksamkeit wurden 4 Untertests der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP) (Zimmermann und Fimm 2002) sowie der Farb-Wort-Test aus dem Nürnberger-Alters-Inventar (NAI) (Oswald und Fleischmann 1995) verwendet. Die sprachliche Leistung wurde mit dem Token-Test aus dem Aachener Aphasie Test (AAT) (Huber et al. 1983), die Wahrnehmungs-/Visuokonstruktionsleistung mittels Mosaik-Test aus dem Wechsler Intelligenztest für Erwachsene (WIE) (von Aster et al. 2006) sowie dem Rey-Osterrieth Complex-Figure-Test untersucht.

### 3.2.2 Bildgebung

20 Patienten wurden in der Abteilung für Neuroradiologie des Klinikums der Ludwig-Maximilians-Universität München mit einem 3,0 T MRT (Signa HDx Excite 3.0T, GE) untersucht, zwei mit einem Hochfeld 1,5 T Gerät (Magnetom Symphony, Siemens). Bei den Patienten, die mit dem 3,0 T- Gerät untersucht wurden, wurde u. a. die für unsere Auswertung relevante T1-gewichtete native Sequenz mit 0,7 mm Schichtdicke durchgeführt. Die zwei Patienten, die mit dem 1,5 T Gerät untersucht wurden, erhielten eine vergleichbare Sequenz mit 1,0 mm Schichtdicke. Beide Sequenzen liefern hochauflösende 3D Datensätze. Zur besseren Bestimmung des Ausmaßes der chronischen Läsionen wurde von jedem Patient ein T2-gewichteter Datensatz angefertigt.

### 3.2.3 Läsionsanalyse mit Voxel-based lesion-symptom mapping

Um Läsionen von Individuen miteinander vergleichbar zu machen, müssen einige Voraussetzungen gegeben sein: Zum einen sollten die Läsionen in einem ähnlichen, entweder akuten oder chronischen Stadium sein (Rorden und Karnath 2004). Des Weiteren müssen die interindividuellen anatomischen Unterschiede ausgeglichen werden; nur dann befinden sich die Läsionen in einem gemeinsamen dreidimensionalen Raum und können auf Ebene der einzelnen Voxel miteinander verglichen werden. Zum Ausgleich interindividueller anatomischer Unterschiede stellt die sogenannte "Normalisierung" eine übliche Vorgehensweise dar. Bei dieser Methode wird die MRT-Aufnahme eines Individuums an eine Vorlage, ein Standard-Bild eines durchschnittlichen Hirns, angeglichen. Spezielle Software dehnt oder staucht die Aufnahme so, dass die Hirnregionen der Originalaufnahme des Individuums relativ passgenau mit denen des Standard-Hirns übereinstimmen. Wenn verschiedene Forschungsgruppen dieselbe Vorlage für den Normalisierungsprozess verwenden, ist so auch eine bessere Vergleichbarkeit von Studien gegeben.

Die meisten dieser Software-basierten Rechenverfahren können die Normalisierung nur sinnvoll mit MRT-Aufnahmen gesunder Hirne durchführen, da Läsionen von der Software nicht als solche erkannt werden und zu erheblichen Verzerrungen führen können (Brett et al. 1996). Um dies zu vermeiden, muss die Region der Läsion während des Normalisierungsverfahrens ausgeblendet werden, damit diese nicht in den Rechenprozess mit einbezogen wird (Brett et al. 2001).

Die MRT-Aufnahmen der Patienten unserer Studie wurden zunächst mit Hilfe des Programms MRlcro ([www.mricro.com](http://www.mricro.com)) in ein für die Analyse geeignetes Format ("Analyze") transformiert. Dann wurden die Läsionen per Hand bei allen Patienten auf

jeder einzelnen Schnittebene der MRT-Aufnahme eingezeichnet und markiert. Diese Markierung wird "Region of Interest" (RoI) genannt. Aus diesen Rols lassen sich in MRIcro sogenannte "lesion masks" generieren, also Masken, die die Läsionen während des Normalisierungsprozesses ausblenden und eine stärkere Verzerrung verhindern. Anschließend wurden die Bilder sowie die Rols mit SPM2 und einem speziellen Programmier-Skript ("lesionmask.m", siehe auch <http://www.mccauslandcenter.sc.edu/mricro/mricro/mrtut.html#Normalize2>), für SPM2 dem Normalisierungsprozess unterzogen.

Im nächsten Schritt wurden die - jetzt ebenfalls normalisierten - Rols im Programm MRIcroN (Version: 15.10.2008) (Rorden 2010) in sogenannte Voxels of Interest (Vols) für die statistische Analyse umgewandelt. Jetzt konnte jedes einzelne markierte Voxel der 22 Vols aller Patienten gegen die Daten der neuropsychologischen Untersuchung statistisch getestet werden. Für die statistische Analyse wurden die Programme MRIcroN und npt (non-parametric mapping) von Chris Rorden verwendet (Rorden et al. 2007b). Mit Hilfe der Programme können Zusammenhänge zwischen den Leistungen der Patienten bei einem neuropsychologischen Testverfahren und dem Ort ihrer Läsionen errechnet werden. Es können sowohl binomiale als auch kontinuierliche Variablen bei den Ergebnissen der neuropsychologischen Tests für die Analyse verwendet werden. Bei binomialen Variablen (gutes vs. schlechtes Testergebnis) verwendet das Programm als sensitivere Weiterentwicklung des Chi-Quadrat-Tests oder des Fisher-Exact-Tests den Liebermeister-Test. Analog wird für die Analyse kontinuierlicher Variablen anstatt des t-Tests der sensitivere Brunner-Munzel-Test verwendet. Das gewählte Signifikanzniveau war  $p \leq 0.05$ , es wurde außerdem bei jeder Testung eine Bonferroni-Korrektur (Family Wise Error Correction) durchgeführt (Rorden et al. 2007a).



## 4 Ergebnisse der Läsionsanalyse

### 4.1 Vorbemerkungen zur Ausgabe der Ergebnisse der Läsionsanalyse

#### 4.1.1 Graphische Darstellung der Ergebnisse

Die im Folgenden präsentierten Ergebnisse des Voxel-based lesion-symptom mapping (VLSM) sind dreidimensionale Regionen, sogenannte "Voxel of Interest", welche auf ein Standardhirn projiziert werden. Um der Dreidimensionalität Rechnung zu tragen, entschieden wir uns, die Ergebnisse in einer sogenannten "Glass Brain"-Darstellung wiederzugeben. Dabei werden das Standardhirn und die signifikanten Voxel jeweils in transversaler, sagittaler und coronarer Ebene präsentiert und in allen Ebenen transparent, also "gläsern" dargestellt. Die angezeigten Ergebnisse sind in jeder Ebene eine kumulative Darstellung der errechneten Voxel. Der Intuition Rechnung tragend wird dabei die sagittale Ebene jeweils so projiziert, dass man von der Seite (rechts/links) aus "durch das gläserne Hirn hindurchblickt", in deren Hemisphäre die größten gefundenen Voxelcluster vorkommen.

Die Darstellung der transversalen und coronaren Ebenen folgt der radiologischen Norm, das heißt, dass die rechte Hirnhälfte im Bild links und die linke Hirnhälfte im Bild rechts gezeigt wird.

#### 4.1.2 Systematische Verzerrung der Ergebnisse

Bei Durchsicht der Ergebnisse der Läsionsanalyse, die als farbig markierte Voxel dargestellt werden, fiel auf, dass systematisch einige Voxel außerhalb des Hirnparenchyms des Standardhirns zu sehen waren. Insbesondere im Bereich der

Temporallappen konnte man eine Verschiebung nach ventral beobachten. Da die markierten Läsionen der einzelnen Patienten (Voxel of Interest) auch nach der Normalisierungsprozedur nicht über das Hirnparenchym des Standardhirnes hinausragten, müssen wir davon ausgehen, dass bei der Berechnung der Ergebnisse und deren Ausgabe als Voxel ein systematischer Bias vorliegt, so dass die Ergebnisse verzerrt wiedergegeben werden. Dies bedeutet, dass alle Ergebnisse - je weiter ventral gelegen, desto stärker - wahrscheinlich leicht nach ventral gestreckt falsch auf das Standardhirn projiziert werden. Deswegen können die Aussagen zur genauen Lokalisation der Ergebnis-Voxel in dieser Studie nur relativ grob gemacht werden. Eine tabellarische Zusammenfassung der Ergebnisse findet sich im Anschluss an die Darstellung der Einzelresultate.

## **4.2 Ausgewählte Parameter des Turms von Hanoi und des Turms von London**

Bei der Analyse der beiden Puzzles können theoretisch viele verschiedene Variablen untersucht werden: Die verbrauchte Gesamtzeit über alle Aufgaben je Puzzle, die durchschnittliche Zeit die ein Proband vom ersten Sehen der Aufgabe bis zum ersten manuellen Zug benötigt ("Planungszeit") sowie die Zeit für die Durchführung des Zuges ("Durchführungszeit"; die Anzahl der unvollendeten bzw. nicht gelösten Aufgaben und der korrekt gelösten Aufgaben; die Anzahl der benötigten Züge pro Aufgabe, die Anzahl der gemachten Fehler und einige mehr. Wir wollten uns in unserer Studie auf zwei besonders interessante Aspekte beschränken: Die Schnelligkeit, mit der die Aufgaben gelöst werden konnten, wiedergespiegelt in der Gesamtlösungszeit und die Qualität, mit der die Puzzles gelöst wurden (s. 4.2.2. "Optimale Lösung")

### **4.2.1 Gesamt-Lösungszeit über alle 20 Aufgaben**

Hier wurde die Gesamt-Lösungszeit, die die Patienten zur Lösung aller 20 Aufgaben benötigten, als Parameter herangezogen. Für die Analyse wurden die Patienten in zwei Gruppen unterteilt, in "schnelle" und in "langsame Löser". Trennlinie für die Gruppen war der Median der Lösungszeit. Für die Berechnung des VLSM wurde der Liebermeister-Test verwendet.

#### 4.2.1.1 Gesamt-Lösungszeit Turm von Hanoi

Bei der Analyse zeigten sich zwei Regionen, die statistisch signifikant mit langsamem Lösen des TvH zusammenhängen: eine kleine Region am rechten Temporalpol sowie einige Voxel im linken Gyrus frontalis inferior.

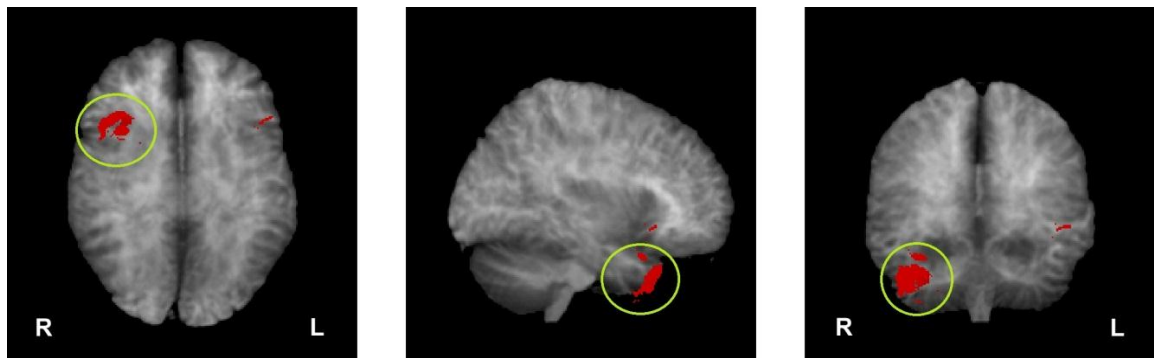


Abbildung 3: Voxel-based lesion-symptom mapping (VLSM) für den Parameter "Lösungszeit" des TvH: Die Abbildung zeigt in roter Farbe die in der Läsionsanalyse errechneten Voxel als Projektion auf ein Standardhirn. Dies bedeutet, dass in der Analyse ein Fehlen von neuronalem Gewebe im rot markierten Bereich mit langsamerem Lösen des Turms von Hanoi signifikant korrelierte. In grünen Kreisen ist die größte zusammenhängende Voxelgruppe in den drei Projektionsebenen gekennzeichnet.

#### 4.2.1.2 Gesamt-Lösungszeit Turm von London

Für den TvL konnten einige kleine Regionen, die mit langsamem Lösen korrelieren, gefunden werden. Die Voxel lagen in folgenden Bereichen: in der linken Hemisphäre im anterioren Bereich des Gyrus temporalis superior, in der hippocampalen bzw. parahippocampalen Region und wenige Voxel des Gyrus frontalis inferior sowie in der rechten Hemisphäre am Temporalpol und einige verstreute Voxel im posterioren Bereich des Temporallappens.

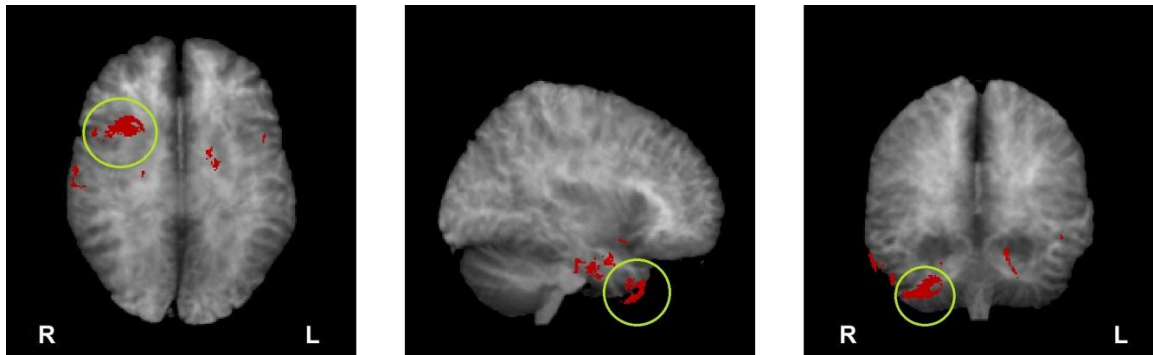


Abbildung 4: Voxel-based lesion-symptom mapping (VLSM) für den Parameter "Lösungszeit" des TvL: Die Abbildung zeigt in roter Farbe die in der Läsionsanalyse errechneten Voxel als Projektion auf ein Standardhirn. Dies bedeutet, dass in der Analyse ein Fehlen von neuronalem Gewebe im rot markierten Bereich signifikant mit langsamerem Lösen des Turms von London korrelierte. In grünen Kreisen ist die größte zusammenhängende Voxelgruppe in den drei Projektionsebenen gekennzeichnet.

#### 4.2.2 Optimale Lösung

Im Gegensatz zur zuvor untersuchten Geschwindigkeit wollten wir nun die Qualität, mit der die Patienten die Aufgaben der beiden Transformationspuzzels gelöst hatten, untersuchen. Dazu wurden die Patienten in zwei Gruppen unterteilt, nämlich "gute" vs. "schlechte Löser". Bei den Puzzle-Tests gibt es pro Aufgabe jeweils einen (oder mehrere) optimale Lösungswege, das bedeutet, dass der Spielende vom Ausgangszustand zum Endzustand nur die minimal notwendige Zugzahl verwendet. Von den 20 zu bewältigenden Aufgaben löste folglich jeder Patient eine gewisse Anzahl an Aufgaben "optimal". Wir nahmen diese Zahl der optimal gelösten Aufgaben pro Patient und bildeten den Median für die Gruppe aller Patienten (Median TvH: 14,5 optimal gelöste Aufgaben; Median TvL: 11,0 gelöste Aufgaben). Diesen legten wir als Trennlinie zwischen guten und schlechten Lösern fest. Patienten, die gleich viele oder mehr als 14,5 (TvH) bzw. 11,0 (TvL) Aufgaben mit der minimalen Zugzahl lösten, sind somit "gute Löser", die übrigen "schlechte Löser".

#### 4.2.2.1 Optimale Lösung Turm von Hanoi

Bei der Analyse zeigte sich, dass ausschließlich ein größerer und mehrere kleine Bereiche im linken Temporallappen statistisch signifikant mit schlechtem Lösen zusammenhängen: Der größte Bereich lag medial bis kaudal im linken Temporallappen. Des Weiteren fanden sich kleine Bereiche nahe des Hippocampus sowie des Gyrus parahippocampalis links. Auch im Gyrus frontalis inferior links ist ein kleiner Bereich signifikant.

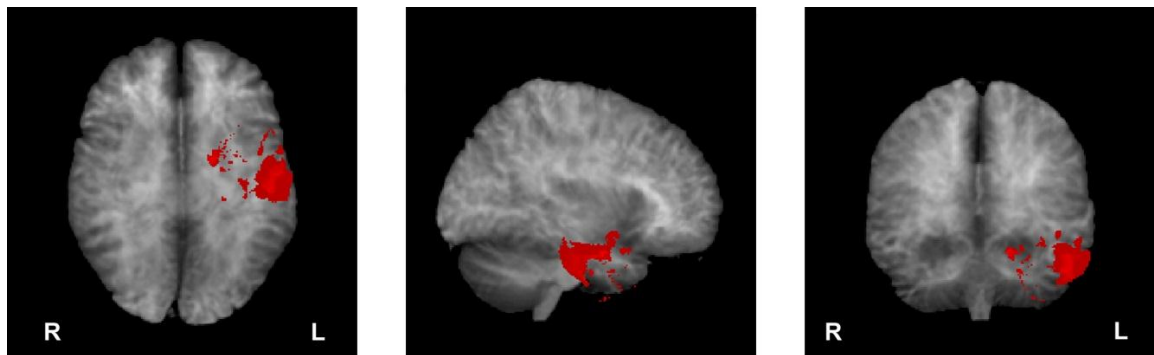


Abbildung 5: Voxel-based lesion-symptom mapping (VLSM) für den Parameter "Optimale Lösung" des TvH;  
Die Abbildung zeigt in roter Farbe die in der Läsionsanalyse errechneten Voxel als Projektion auf ein Standardhirn. Dies bedeutet, dass in der Analyse ein Fehlen von neuronalem Gewebe im rot markierten Bereich signifikant mit einem schlechtem Lösen (weniger als 14,5 (=Median) optimal gelöste Aufgaben) des Turms von Hanoi korrelierte.

#### 4.2.2.2 Optimale Lösung Turm von London

Beim TvL konnten folgende Bereiche im linken Temporallappen gefunden werden, die mit schlechtem Lösen zusammenhängen: Ein hippocampal/parahippocampal gelegenes Areal sowie ein Areal im medialen Bereich des Temporallappens. Zudem ist ein kleiner Bereich im linken Gyrus frontalis inferior zu sehen.

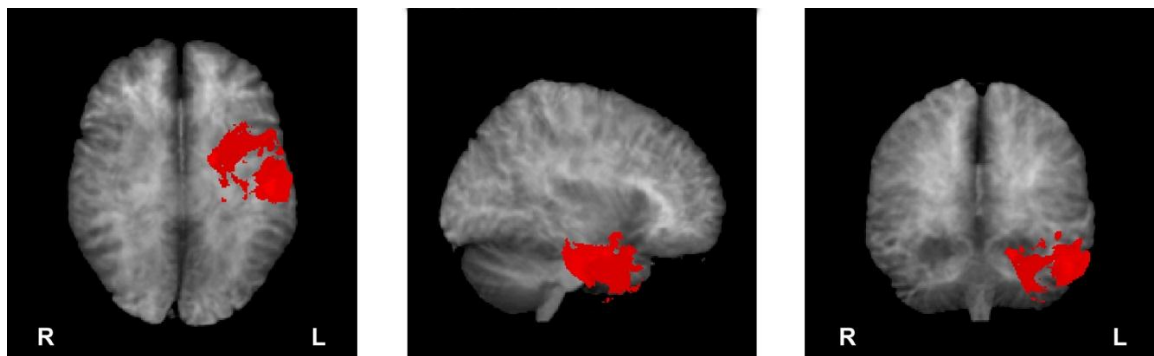


Abbildung 6: Voxel-based lesion-symptom mapping (VLSM) für den Parameter "Optimale Lösung" des TvL:

Die Abbildung zeigt in roter Farbe die in der Läsionsanalyse errechneten Voxel als Projektion auf ein Standardhirn. Dies bedeutet, dass in der Analyse ein Fehlen von neuronalem Gewebe im rot markierten Bereich signifikant mit schlechtem Lösen (weniger als 11,0 (=Median) optimal gelöste Aufgaben) des Turms von London korrelierte.



## 4.3 Andere Testverfahren exekutiver Funktionen

Bei den folgenden Testverfahren kann die Leistung der getesteten Personen in einem kontinuierlichen Punktespektrum wiedergegeben werden. Die Werte sind in dieser Form gut für eine VLSM-Analyse mit kontinuierlichen Variablen verwendbar. Die Berechnung erfolgte mittels des Brunner-Munzel-Tests (siehe Kapitel 3.2.3).

### 4.3.1 5-Punkte-Test

Die Läsionsanalyse zeigte ein großes Areal, das beinahe den gesamten rechten Gyrus frontalis superior sowie Teile des rechten Gyrus frontalis medius umfasst, welches mit schlechtem Abschneiden beim 5-Punkte-Test (Regard et al. 1982) zusammenhängt.

Daneben wurden noch zwei kleinere Bereiche im rechten und linken Temporallappen als signifikant angezeigt.

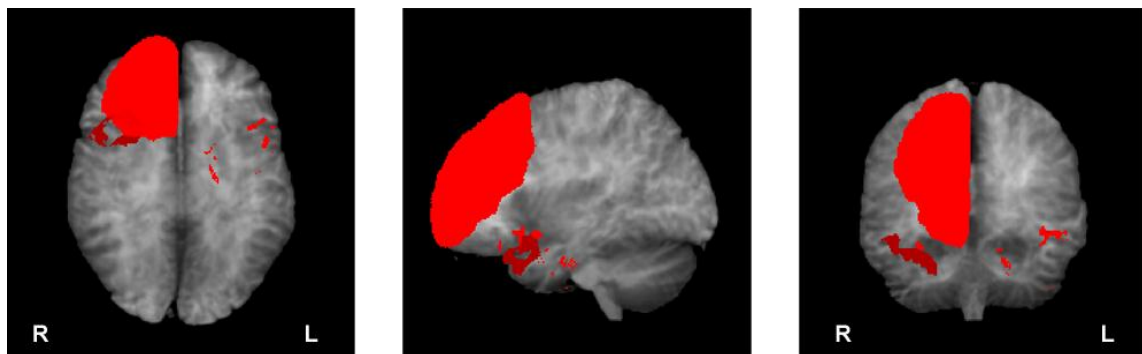


Abbildung 7: Voxel-based lesion-symptom mapping (VLSM) des 5-Punkte-Tests:  
Die Abbildung zeigt in roter Farbe die in der Läsionsanalyse errechneten Voxel als Projektion auf ein Standardhirn. Dies bedeutet, dass in der Analyse ein Fehlen von neuronalem Gewebe im rot markierten Bereich signifikant mit einem schlechten Testergebnis im 5-Punkte-Test korrelierte.

### 4.3.2 Phonologische Wortflüssigkeit

Für die phonologische Wortflüssigkeit, gemessen mit dem "S-Wörter"-Test aus dem Regensburger Wortflüssigkeitstest (RWT Aschenbrenner et al. 2000), ergaben mehrere kleinere Bereiche einen Zusammenhang mit schlechter Leistung. Die größte zusammenhängende Voxelgruppe liegt im Bereich des rechten Gyus parahippocampalis, Hippocampus sowie im Gyrus frontalis inferior. Des Weiteren gibt es mehrere kleine Areale im rechten Temporallappen sowie einige Voxel umfassende Punkte in beiden Frontallappen.

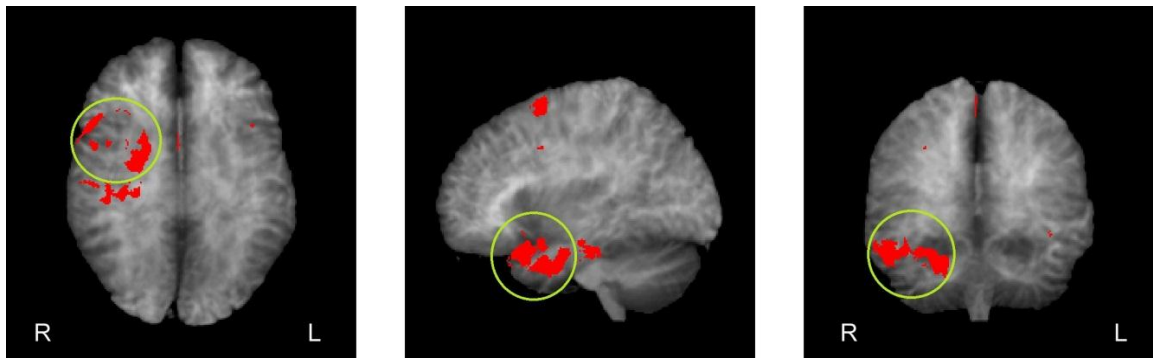


Abbildung 8: Voxel-based lesion-symptom mapping (VLSM) für den Parameter "Phonologische Wortflüssigkeit" (Untertest "S-Wörter" aus dem Regensburger Wortflüssigkeitstest): Die Abbildung zeigt in roter Farbe die in der Läsionsanalyse errechneten Voxel als Projektion auf ein Standardhirn. Dies bedeutet, dass in der Analyse ein Fehlen von neuronalem Gewebe im rot markierten Bereich signifikant mit einer schlechten Leistung bei der phonologischen Wortflüssigkeit korrelierte. In grünen Kreisen sind die beiden größten zusammenhängenden Voxelgruppen in den drei Projektionsebenen gekennzeichnet.

### 4.3.3 Semantische Wortflüssigkeit

Die VLSM-Analyse mit den Ergebnissen des Tests der semantischen Wortflüssigkeit ("Tierwörter" aus dem RWT ) zeigte folgende Bereiche: Zwei Areale im Bereich des linken Gyrus frontalis medius und inferior, sowie einige kleinere Areale rechten Temporallappen, hier unter anderem in der parahippocampalen und hippocampalen Region.

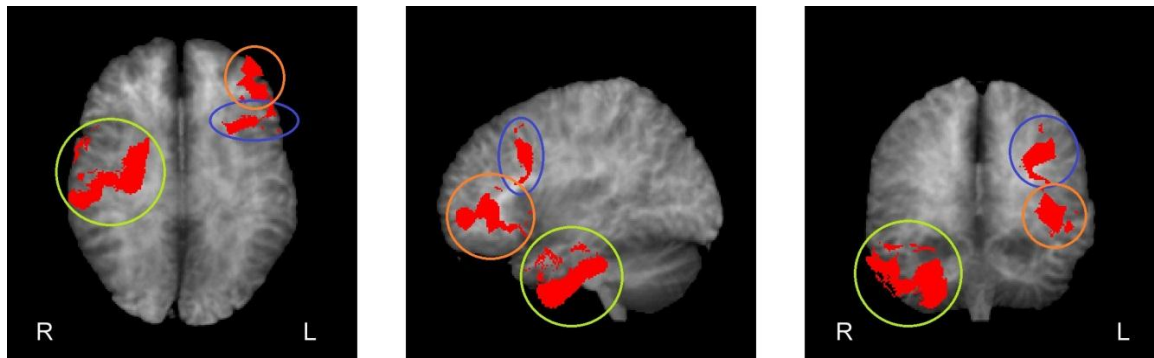


Abbildung 9: Voxel-based lesion-symptom mapping (VLSM) für den Parameter "Semantische Wortflüssigkeit":  
Die Abbildung zeigt in roter Farbe die in der Läsionsanalyse errechneten Voxel als Projektion auf ein Standardhirn. Dies bedeutet, dass in der Analyse ein Fehlen von neuronalem Gewebe im rot markierten Bereich signifikant mit einem schlechten Testergebnis in der Kategorie "semantische Wortflüssigkeit" korrelierte. Die grünen, blauen und orangen Kreise kennzeichnen jeweils die korrespondierenden zusammenhängenden Voxelgruppen in den drei Projektionsebenen.

#### 4.3.4 EXIT-25

Die Läsionsanalyse für den EXIT-25 (Royall et al. 1992), ein klinisches Interview zur Erfassung exekutiver Funktionsstörungen, ergab einige Areale im rechten Temporallappen, das größte davon im medialen Temporallappen gelegen, weitere kleinere Areale am Temporalpol und weiter kaudal im Temporallappen.

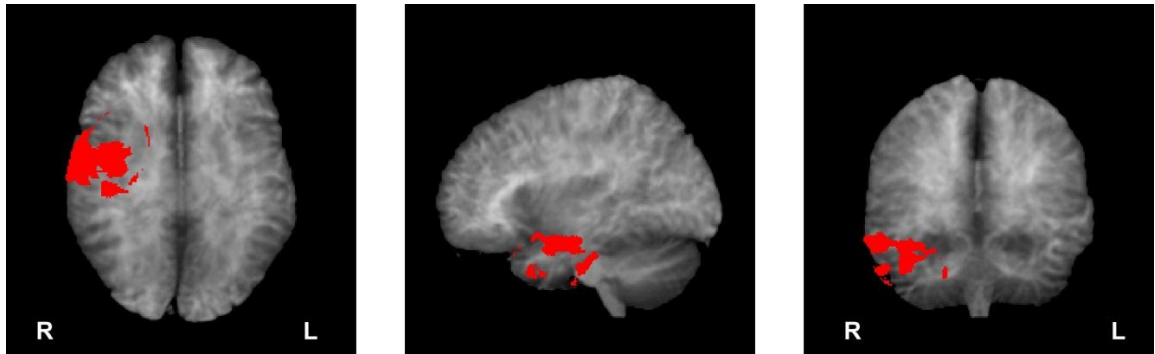


Abbildung 10: Voxel-based lesion-symptom mapping (VLSM) für das EXIT-25 Interview: Die Abbildung zeigt in roter Farbe die in der Läsionsanalyse errechneten Voxel als Projektion auf ein Standardhirn. Dies bedeutet, dass in der Analyse ein Fehlen von neuronalem Gewebe im rot markierten Bereich signifikant mit hohen Punkte-Score (und damit einem höheren Grad an exekutiver Funktionsstörung) im EXIT-25 Interview korrelierte.

#### 4.3.5 Matrizenest

Bei der Analyse der Läsionen, die signifikant zu schlechterem Abschneiden im Matrizenest (WIE, von Aster et al. 2006) führten, zeigte sich ein großer Bereich des rechten Frontallappens, der den gesamten Gyrus frontalis superior und Teile des Gyrus frontalis medius umfasst und von der Rinde bis in den Marklagerbereich hineinreicht. Des Weiteren wurden noch mehrere kleinere Areale im linken Temporallappen errechnet.

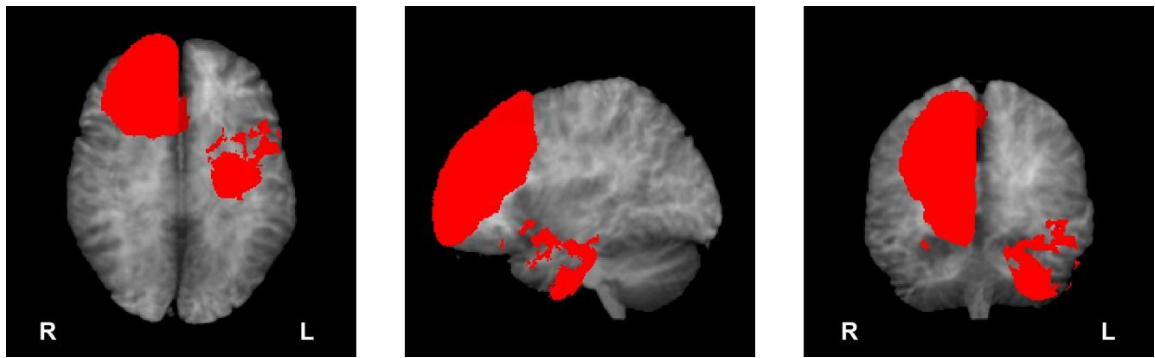


Abbildung 11: Voxel-based lesion-symptom mapping (VLSM) für den Matrizenest:  
Die Abbildung zeigt in roter Farbe die in der Läsionsanalyse errechneten Voxel als Projektion auf ein Standardhirn. Dies bedeutet, dass in der Analyse ein Fehlen von neuronalem Gewebe im rot markierten Bereich signifikant mit einem niedrigen Punkte-Score im Matrizenest korrelierte.

#### 4.3.6 Stroop-Paradigma

Beim Untertest "Interferenz" des Farb-Wort-Tests aus dem Nürnberger Alters-Inventar (NAI; Oswald und Fleischmann 1995), einem Stroop-Paradigma, fanden sich mehrere größere Areale, die mit schlechtem Abschneiden bei der Aufgabe signifikant korrelierten: Das größte Areal umfasst einen großen Teil des rechten Frontallappens, in etwa den Gyri frontales superior und medius entsprechend. Im linken Frontallappen waren zwei kleine Gebiete im inferioren Bereich und im rechten Temporallappen einige kleinere Voxelgruppen, unter anderem dorsal gelegen sowie nahe dem Temporalpol, zu sehen.

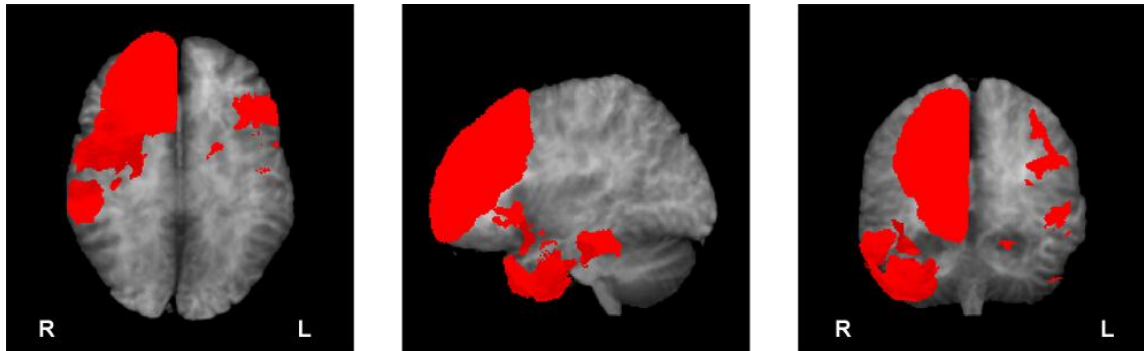


Abbildung 12: Voxel-based lesion-symptom mapping (VLSM) für das Stroop-Paradigma: Die Abbildung zeigt in roter Farbe die in der Läsionsanalyse errechneten Voxel als Projektion auf ein Standardhirn. Dies bedeutet, dass in der Analyse ein Fehlen von neuronalem Gewebe im rot markierten Bereich signifikant mit einer schlechten Leistung im Farb-Wort-Test/Untertest "Interferenz" korrelierte.

## 4.4 Tests zu Gedächtnis und Aufmerksamkeit

### 4.4.1 TAP: geteilte Aufmerksamkeit

Für die Läsionsanalyse der beiden folgenden Untertests der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP Zimmermann und Fimm 2002) konnten nur 19 der 22 Patientenergebnisse herangezogen werden, da 3 Datensätze nicht vollständig oder fehlerhaft waren und ausgeschlossen werden mussten.

#### 4.4.1.1 Reaktionszeit

Für die Reaktionszeit konnten in der Läsionsanalyse zwei signifikante Areale im rechten Temporallappen ermittelt werden: Ein Areal am Temporalpol, das andere im posterioren Temporallappen.

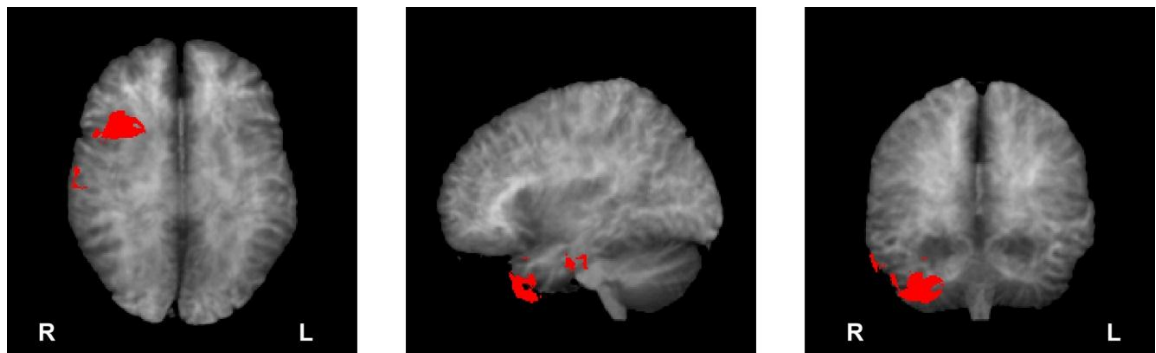


Abbildung 13: Voxel-based lesion-symptom mapping (VLSM) für den Parameter "Reaktionszeit" aus dem Untertest "geteilte Aufmerksamkeit" der TAP:  
Die Abbildung zeigt in roter Farbe die in der Läsionsanalyse errechneten Voxel als Projektion auf ein Standardhirn. Dies bedeutet, dass in der Analyse ein Fehlen von neuronalem Gewebe im rot markierten Bereich signifikant mit einer langsamen Reaktionszeit in der Reaktionszeitaufgabe der TAP korrelierte.

#### 4.4.1.2 Fehler

Die Läsionsanalyse in Bezug auf die Fehleranzahl bei dieser Unteraufgabe der TAP ergab folgende signifikante Bereiche: Im linken Temporallappen hippocampal und parahippocampal, im linken Frontallappen etwa im Bereich des Gyrus frontalis inferior. Zusätzlich zeigten sich im rechten Temporallappen zwei sehr kleine Bereiche, am Temporalpol und nahe dem Gyrus parahippocampalis.

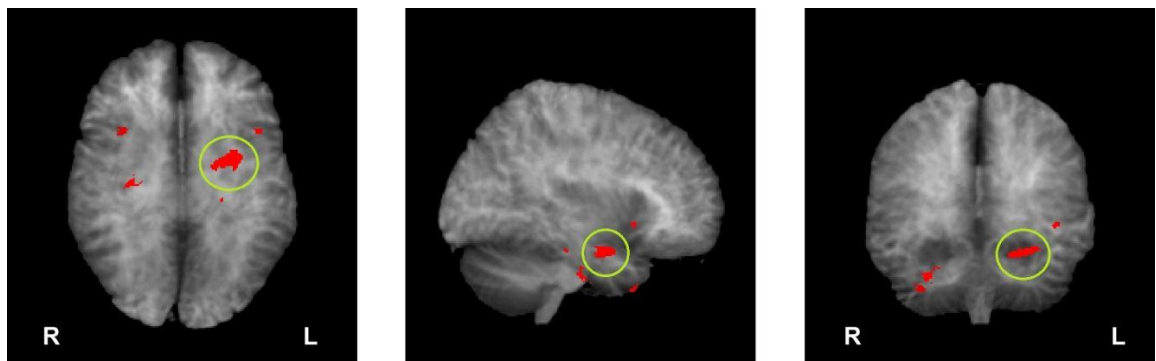


Abbildung 14: Voxel-based lesion-symptom mapping (VLSM) für den Parameter "Fehler" aus dem Untertest "geteilte Aufmerksamkeit" der TAP:  
Die Abbildung zeigt in roter Farbe die in der Läsionsanalyse errechneten Voxel als Projektion auf ein Standardhirn. Dies bedeutet, dass in der Analyse ein Fehlen von neuronalem Gewebe im rot markierten Bereich signifikant mit einer hohen Fehlerzahl in der Reaktionszeitaufgabe der TAP korrelierte. In grünen Kreisen ist die größte zusammenhängende Voxelgruppe in den drei Projektionsebenen gekennzeichnet.



#### 4.4.2 CVLT

Für die Läsionsanalyse der beiden folgenden Untertests des California Verbal Learning Tests (CVLT Niemann et al. 1999) konnten nur 18 der 22 Patientenergebnisse herangezogen werden, da 4 Datensätze nicht vollständig oder fehlerhaft waren und ausgeschlossen werden mussten.

##### 4.4.2.1 Sofortiger Abruf

Der in der Analyse errechnete Bereich umfasst große Teile des linken Temporallappens. Außerdem zeigten sich noch einige Voxel im linken Gyrus frontalis inferior.

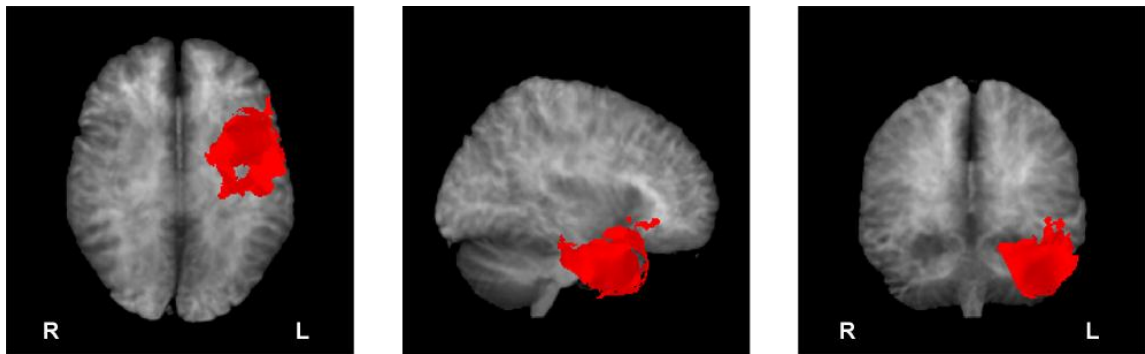


Abbildung 15: Voxel-based lesion-symptom mapping (VLSM) für den Parameter "sofortiger Abruf" des CVLT:

Die Abbildung zeigt in roter Farbe die in der Läsionsanalyse errechneten Voxel als Projektion auf ein Standardhirn. Dies bedeutet, dass in der Analyse ein Fehlen von neuronalem Gewebe im rot markierten Bereich signifikant mit einer schlechten Wiedergabeleistung gelernter Wörter im sofortigen Abruf korrelierte.

#### 4.4.2.2 Verzögerter Abruf

Auch beim verzögerten Abruf zeigte die Analyse den gesamten anterioren linken Temporallappen als signifikanten Bereich für schlechte Leistung bei diesem Test.

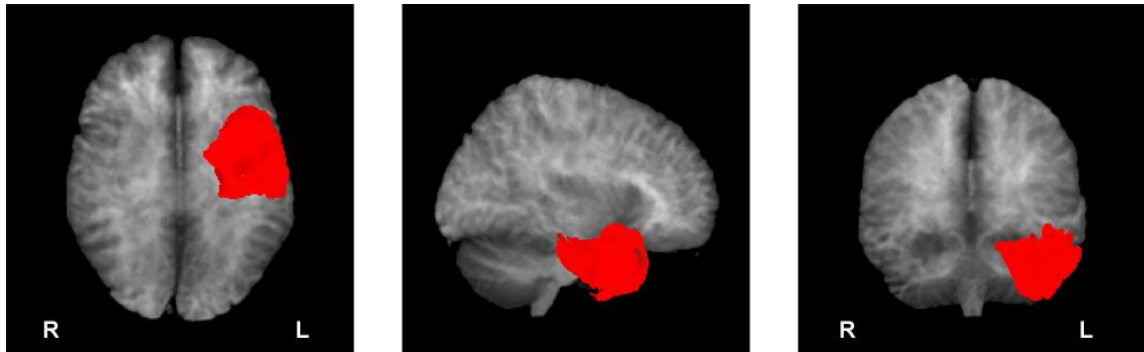


Abbildung 16: Voxel-based lesion-symptom mapping (VLSM) für den Parameter "verzögerter Abruf" des CVLT:

Die Abbildung zeigt in roter Farbe die in der Läsionsanalyse errechneten Voxel als Projektion auf ein Standardhirn. Dies bedeutet, dass in der Analyse ein Fehlen von neuronalem Gewebe im rot markierten Bereich signifikant mit einer schlechten Wiedergabeleistung gelernter Wörter im verzögerten Abruf korrelierte.

#### 4.4.3 Rey-Osterrieth Complex-Figure

Für die Läsionsanalyse der folgenden Untertests der Rey-Osterrieth Complex-Figure (Fastenau et al. 1999) konnten nur 16 der 22 Patientenergebnisse herangezogen werden, da 3 Datensätze nicht vollständig oder fehlerhaft waren und ausgeschlossen werden mussten und 3 Patienten den Test zu einem früheren Zeitpunkt bereits ausgeführt hatten und deswegen mit der ähnlich strukturierten Taylor Complex-Figure getestet wurden. Die Ergebnisse der Taylor Complex-Figure sind aber nicht exakt mit denen der Rey-Osterrieth Complex-Figure vergleichbar, weswegen die Werte dieser 3 Patienten nicht für die Analyse verwendet wurden.

##### 4.4.3.1 Sofortiger Abruf

Bei der Analyse der Testergebnisse des sofortigen Abrufs der Rey-Osterrieth Complex-Figure mittels VLSM wurden folgende signifikante Bereiche errechnet: zwei größere Areale im rechten Temporallappen sowie - unter Berücksichtigung der mutmaßlichen systematischen leichten Verzerrung der Ergebnisse nach ventral – beidseits kleine Bereiche in der Inselrindenregion.

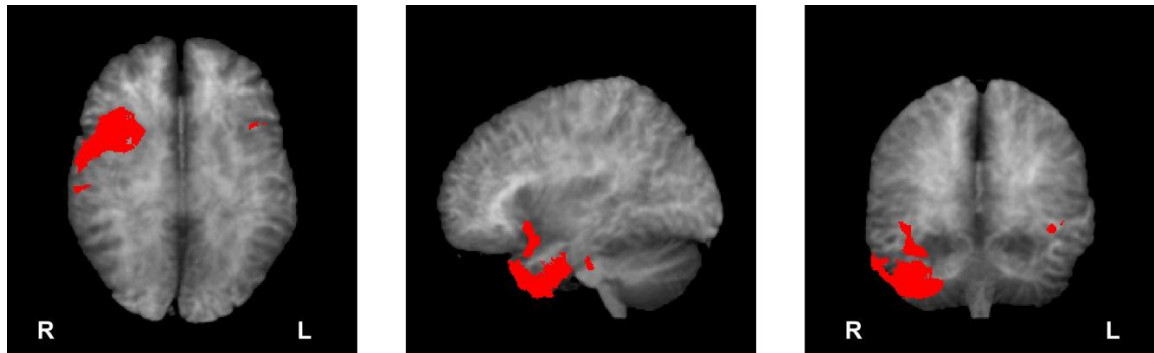


Abbildung 17: Voxel-based lesion-symptom mapping (VLSM) für den Parameter "sofortiger Abruf" der Rey-Osterrieth Complex-Figure:  
Die Abbildung zeigt in roter Farbe die in der Läsionsanalyse errechneten Voxel als Projektion auf ein Standardhirn. Dies bedeutet, dass in der Analyse ein Fehlen von neuronalem Gewebe im rot markierten Bereich signifikant mit einer schlechten Wiedergabeleistung der Test-Graphik im sofortigen Abruf korrelierte.

#### 4.4.3.2 Verzögerter Abruf

Für den Verzögerten Abruf ergaben sich nahezu identische Areale wie für den sofortigen Abruf, außer dass diesmal keine Voxel mehr in der linken Inselrinde errechnet wurden.

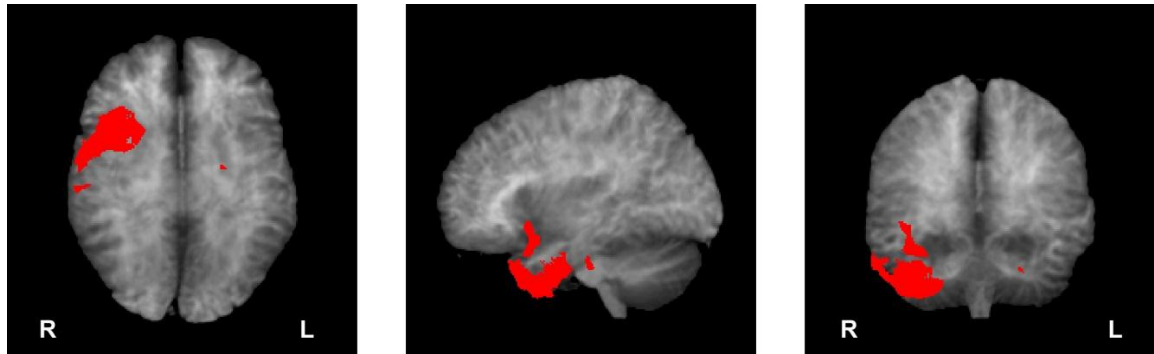


Abbildung 18: Voxel-based lesion-symptom mapping (VLSM) für den Parameter "verzögerter Abruf" der Rey-Osterrieth Complex-Figure:

Die Abbildung zeigt in roter Farbe die in der Läsionsanalyse errechneten Voxel als Projektion auf ein Standardhirn. Dies bedeutet, dass in der Analyse ein Fehlen von neuronalem Gewebe im rot markierten Bereich signifikant mit einer schlechten Wiedergabeleistung der Test-Graphik im verzögerten Abruf korrelierte.

## 4.5 Ergebnisübersicht

Untersuchter Test/Parameter	Ergebnis der Läsionsanalyse
Turm von Hanoi - Gesamt-Lösungszeit	rechter Temporalpol
Turm von Hanoi - Optimale Lösung	medialer Temporallappen links
Turm von London - Gesamt-Lösungszeit	rechter Temporalpol
Turm von London - Optimale Lösung	medialer Temporallappen links, parahippocampale Region links
5-Punkte-Test	Gyrus frontalis superior und medius rechts
Phonologische Wortflüssigkeit	Hippocampus und Gyrus parahippocampalis rechts, Gyrus frontalis inferior rechts
Semantische Wortflüssigkeit	Gyrus frontalis medius und inferior links, Temporallappen rechts
EXIT-25	Temporallappen rechts
Matrizentest	Gyrus frontalis superior und medius rechts, Temporallappen links
Stroop-Paradigma	Gyrus frontalis superior und medius rechts, lateraler präfrontaler Cortex links, Temporallappen rechts
TAP - geteilte Aufmerksamkeit	Temporallappen rechts
TAP - Fehler	lateraler präfrontaler Cortex links, Temporallappen bds.
CVLT - sofortiger Abruf	linker Temporallappen und Gyrus frontalis inferior links
CVLT - verzögerter Abruf	linker Temporallappen
Rey-Osterrieth Complex-Figure - sofortiger Abruf	rechter Temporallappen
Rey-Osterrieth Complex-Figure - verzögerter Abruf	rechter Temporallappen

Tabelle 3: Überblick der Ergebnisse der Läsionsanalysen der einzelnen Testverfahren: es werden jeweils die wichtigsten Regionen genannt, in denen Ergebnis-Voxel auftraten. Dies bedeutet, dass für die entsprechende Region ein Zusammenhang mit einem schlechten Testergebnis in der neuropsychologischen Untersuchung errechnet wurde,

## 5 **Diskussion**

### 5.1 **Methodische Aspekte**

#### 5.1.1 Sind Läsionsanalysen ein zeitgemäßes Instrument?

Läsionsanalysen waren vom Ende des 19. Jahrhundert bis Mitte der 1990er Jahre die gängige Methode, Zusammenhänge zwischen Funktionen und Anatomie des menschlichen Gehirns aufzudecken. Lange Zeit konnte die Lokalisation einer Läsion nur sehr ungenau, zum Beispiel nach großen Traumen, oder erst post mortem genauer festgestellt werden. Mit Beginn der modernen Bildgebung wurde es möglich, intrakranielle Läsionen am Lebenden zu "sehen" und Rückschlüsse aus der betroffenen Region und funktionellen Ausfällen zu ziehen. Wenn Patienten mit ähnlichen Läsionen ähnliche Ausfälle hatten, legte das den Schluss nahe, dass die betroffene Region für diese spezielle Funktion notwendig ist. Viele Erkenntnisse über Funktionen des Hirns, z.B. Sprache, Gedächtnis, grundlegende visuelle und auditive Verarbeitung, Motorik etc., und ihre Lokalisation wurden auf diese Art und Weise gewonnen (Rorden und Karnath 2004).

In den letzten zwei Jahrzehnten wurde die Methode der Läsionsanalyse immer mehr in den Hintergrund gedrängt. Der Grund dafür war die Entwicklung moderner funktioneller bildgebender Verfahren (PET, SPECT, fMRT), die es erstmals möglich scheinen ließen, "dem Hirn beim Arbeiten zuzusehen". So einfach dies klingt, so schwierig ist es, gute Daten aus funktioneller Bildgebung zu erhalten und vor allem richtig zu interpretieren. Die Aktivierungsstudien an gesunden Hirnen schienen zunächst viel attraktiver als Läsionsanalysen zu sein und diese überflüssig zu machen. Es entstanden viele

Publikationen zur funktionellen Bildgebung, in den Medien wurden spektakuläre Meldungen veröffentlicht, die - bei aller Euphorie über den unumstrittenen Wissenszugewinn durch die neuen Methoden – vorsichtig zu interpretieren sind. Vielleicht auch deshalb gab es in den letzten Jahren einige Gruppen von Wissenschaftlern, die sich an die Vorteile der Läsionsanalysen zurückerinnerten und versuchten, ihre Schwächen mittels besserer Auflösung der Bildgebung und neuer Analyseverfahren zu minimieren. Auf diese Weise können sowohl Läsionsanalysen als auch funktionelle Bildgebung einen komplementären Teil dazu beitragen, die Vorgänge im menschlichen Gehirn besser zu verstehen.

Der entscheidende Unterschied zwischen den Methoden lässt sich in einem Satz zusammenfassen: Während funktionelle Bildgebung zeigen kann, welche Hirnregionen an einem bestimmten Prozess teilnehmen (also dabei aktiviert sind), können Läsionsanalysen feststellen, welche Hirnregionen für eine bestimmte Funktion unbedingt notwendig sind, weil ohne die Region der Prozess nicht mehr ausgeführt werden kann.

### 5.1.2 Die Suche nach Korrelation von Funktion und Anatomie: Vor- und Nachteile von Läsionsanalysen im Vergleich zu anderen Methoden

Zunächst sollen an dieser Stelle Verfahren, mit denen lokalisatorische Bezüge im Gehirn hergestellt werden können, mit ihren Stärken und Schwächen genannt werden. Im Anschluss folgen die Darstellung der Läsionsanalyse seit ihren Anfängen und die Entwicklung der Methode über die Zeit. Es soll auch herausgehoben werden, welchen wissenschaftlichen Beitrag Läsionsanalysen in der heutigen Forschung leisten können.

### 5.1.2.1 Funktionelle Bildgebung

Bei der Positronemissionstomographie (PET) und der Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie (englisch: single photon emission computed tomography; SPECT) kann mit Hilfe von Radionukliden oder radioaktiv markierten Molekülen (z.B. Glukose ([<sup>18</sup>F]-Fluor-2-Desoxy-D-Glucose (FDG)), welche von Neuronen aufgenommen werden und messbare Strahlung aussenden, die Stoffwechselaktivität des Gehirns bildlich dargestellt werden. In PET-Abbildungen können z.B. sowohl Hirnareale mit erhöhtem als auch vermindertem Glukoseverbrauch identifiziert werden, was Rückschlüsse auf ihre Aktivierung zulässt. Die räumliche Auflösung von PET und SPECT ist eher gering, etwas verbessert wird sie durch den parallelen Einsatz hochauflösender Computertomographie. Es besteht eine schlechte zeitliche Auflösung, da PET- oder SPECT-Aufnahmen immer nur einen Gesamtverbrauch über einen Zeitraum von Minuten darstellen und eine kurze Aktivierung von Zellgruppen - welche im Bereich von Millisekunden liegt - nicht erfassen kann.

Die funktionelle Magnetresonanztomographie zeichnet sich durch sehr gutes räumliches Auflösungsvermögen bei gleichzeitiger minimaler Strahlenbelastung aus und bietet zusätzlich zum räumlichen Bild eine zeitliche Komponente. So wird ermöglicht, in vivo einen erhöhten Blutfluss bzw. einen erhöhten Sauerstoffverbrauch in Hirnarealen während der Ausführung einer bestimmten Tätigkeit zu messen und sichtbar zu machen. Die Technik der fMRT bringt viele Vorteile mit sich: Aktivitätsanalysen können jederzeit an gesunden Hirnen durchgeführt werden, welche im Gegensatz zu Patientenhirnen mit Läsionen keinen Umbauprozessen im Sinne der Plastizität des Hirnes unterworfen sind (Rorden 2011). Es können durch Untersuchung vieler Probanden große Fallzahlen



erzeugt werden, was die statistische Aussagekraft verbessert. Gezielte Aufgaben, Verhaltensweisen oder Funktionen können isoliert daraufhin untersucht werden, an welchen Stellen im Gehirn ein Signalanstieg messbar ist und ob diese Areale an den zu Grunde liegenden Hirnprozessen beteiligt sind.

Es sind jedoch einige Fehlerquellen zu berücksichtigen: Bei der Messung entsteht eine Unschärfe der zeitlichen Auflösung, die es schwierig macht, ein Signal der untersuchten Funktion eindeutig zuzuordnen (Rorden 2011). Eine räumliche Unschärfe entsteht durch Bewegungsartefakte; diese versucht man durch Korrekturfaktoren mittels spezieller Software auszugleichen. Der Prozess von Datengewinnung und -auswertung bei der fMRT ist für eine Vielzahl weiterer Artefakte anfällig. In Anbetracht dieser Schwierigkeiten ist es umso wichtiger, dass das Studien- bzw. Paradigmen-Design gut durchdacht ist. Wenn das fMRT-Paradigma nicht geeignet konstruiert ist, kann am Ende - auch bei großer Versuchspersonenzahl - nicht sicher beurteilt werden, welche Aktivität überhaupt gemessen wurde. So kommen möglicherweise die zum Teil recht unterschiedlichen Aktivierungsmuster zustande, die verschiedene Forschungsgruppen bei der Untersuchung desselben Forschungsgegenstands mit fMRT messen (Rorden und Karnath 2004).

#### *5.1.2.2 Läsionsanalysen*

Läsionsanalysen waren das Instrument, durch das erstmals ein Zusammenhang zwischen Funktion und Lokalisation im Gehirn festgestellt wurde. Im 19. Jahrhundert begannen Forscher damit, systematisch die Hirne von Verstorbenen zu sezieren, die eine bestimmte Funktionsstörung hatten. So konnten auch Broca (Broca 1865) und Wernicke (Wernicke 1874) ihre bahnbrechenden Erkenntnisse zur Verarbeitung von

Sprache gewinnen. Ein Problem der ersten Läsionsanalysen war, dass man die Läsionen erst post mortem feststellen konnte - ausgenommen bei großen Verletzungen nach Schädel-Hirn-Trauma wie im Fall des berühmten Frontalhirn-Patienten Phineas Gage (Macmillan 2000).

Mit Entwicklung moderner bildgebender Verfahren ab Mitte bis Ende des 20.

Jahrhunderts - zunächst das CT, später das MRT - gab es bei den Läsionsanalysen einen großen Fortschritt. Erstmals konnten Läsionen am lebenden Menschen dargestellt und zeitnah die entsprechenden Funktionsdefizite untersucht werden. Zunächst war die räumliche Auflösung der Bildgebung relativ grob. In den letzten zwei Jahrzehnten gab es in dieser Hinsicht gewaltige Fortschritte, so dass aktuell mit 3T-MRT Geräten eine sehr hohe Auflösung (ca. 1 mm x 1 mm) erreicht werden kann. Zudem wurden bei den Läsionsanalysen neue Herangehensweisen entwickelt. Während im 19. Jahrhundert vor allem Einzelfall-Berichte publiziert wurden, wurde später – seit Beginn der Ära der Bildgebung - versucht, auch statistische Auswertungen von Gruppen vorzunehmen. Dabei wurden Patienten mit ähnlichen Läsionen anhand persönlicher visueller Auswertung der Bildgebung durch den Forscher in Gruppen zusammengefasst. Die Funktionsausfälle - z.B. durch neuropsychologische Tests ermittelt - der Patienten wurden dann in statistischen Zusammenhang mit diesen Gruppen gesetzt. Diese Methode wird auch bis heute angewandt. Allerdings ist sie relativ untersucherabhängig, weil dieser definiert, welche Patienten welcher Gruppe zugewiesen werden.

Trotz des Rückgangs von auf Läsionsanalysen basierenden Studien durch den Trend zur funktionellen Bildgebung gab es im letzten Jahrzehnt entscheidende

Verbesserungen durch neue technische Methoden zur Zuordnung von Läsion zu

Funktion. Erstens können durch die hohe Auflösung der neuen MRT-Scanner Läsionen

extrem genau sichtbar gemacht werden. Durch das Verwenden verschiedener Wichtungen beim Scan wird die Abgrenzung zwischen Läsion, Narbe und gesundem Gewebe vereinfacht; zum Beispiel erbringen T1-Wichtungen eine besonders gute räumliche Auflösung, während T2-Wichtungen Läsionen gut abbilden. Letzteres ist für die Auswertung von großer Bedeutung, da sonst Narbengewebe evtl. nicht zur Läsion gerechnet wird und dadurch die Analysen verfälscht werden.

Eine weitere Verbesserung wurde durch die Entwicklung von leistungsfähiger Analyse-Software geschaffen. So können individuelle Hirne - ähnlich wie bei fMRT-Auswertungen - anatomisch "normalisiert" werden, so dass sie besser miteinander vergleichbar sind. Bei der Normalisierung wird ein individueller Scan so verändert (z.B. gestaucht, gestreckt oder achsengedreht), dass er relativ genau den Koordinaten einer vordefinierten Schablone, eines sogenannten Standardhirns, entspricht. Schließlich kann moderne Software die Analysen auf anderer Basis als auf der zuvor angewandten Gruppenebene durchführen. Heute kann jedes einzelne Voxel (entspricht einem Volume Pixel) eines Scans mit Testergebnissen oder Messwerten aus neuropsychologischen Untersuchungen korreliert werden, so dass eine viel genauere Auswertung möglich ist. Mit dieser Methode ist keine Kontrollgruppe nötig, da jedes einzelne Voxel entweder zur Läsion gehört oder nicht und diese beiden Zustände statistisch gegeneinander getestet werden. Die Voxel der intakten Hirnregionen bilden also sozusagen die "Kontrolle" für die Voxel innerhalb der Läsion.

Gegenüber der funktionellen Bildgebung haben Läsionsanalysen einige Vorteile: die zeitliche Auflösung ist gut, soweit bei einem Patienten eine chronische Läsion vorliegt. Dann sind sowohl die Läsion als auch der Funktionsausfall stabil, eine Korrelation kann also jederzeit gemacht werden. Und während bei der fMRT die Frage geklärt werden

kann, welche Hirnregionen an der Ausführung einer untersuchten Funktion *beteiligt* sind, kann über Läsionsanalysen erschlossen werden, welche Regionen zur Ausführung der Funktion unbedingt *notwendig* sind. So können Läsionsanalysen helfen zu entscheiden, welche der in einer fMRT aktivierten Regionen wirklich essentiell für die Funktion sind. Nachteilig wirkt sich bei Läsionsanalysen trotzdem die Individualität jeder Läsion und jeden Hirnes aus. Keine Läsion ist vergleichbar mit der anderen. Deswegen muss - trotz Normalisierung - vorsichtig an die Interpretation der Ergebnisse herangegangen werden. Auch die Plastizität des Hirnes kann zu Fehlern bei Läsionsanalysen führen: Bei chronischen Läsionen können andere Hirnregionen teilweise die Verarbeitung der ausgefallenen Funktionen übernehmen, so dass die Funktion trotz einer Läsion am ursprünglich verarbeitenden Ort wieder intakt ist, nicht in die Analyse mit eingeht und zu falschen Schlüssen führt (Rorden und Karnath 2004).

## 5.2 Diskussion der Ergebnisse

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Läsionsanalyse der verschiedenen neuropsychologischen Tests unserer Studie in Bezug gesetzt zu Ergebnissen anderer Studien, soweit bei der Literaturrecherche Veröffentlichungen zum anatomischen Korrelat der entsprechenden neuropsychologischen Testverfahren gefunden wurden.

### 5.2.1 Turm von Hanoi

Für die Lösungszeit beim TvH ergab sich in unserer Studie statistisch eine Korrelation zwischen langsamem Lösen und Läsionsvoxeln am rechten Temporalpol sowie im linken Gyrus frontalis inferior, zudem ein Zusammenhang zwischen schlechtem Lösen und einem Bereich im medialen bis kaudalen linken Temporallappen, wenige Voxel im Gyrus frontalis inferior sowie kleine Bereiche nahe des Hippocampus und des Gyrus parahippocampalis links.

Es existieren in der Literatur deutlich weniger Studien zur Frage, welche anatomischen Strukturen an der Lösung des Turms von Hanoi beteiligt sind als vergleichbare Studien zum Turm von London. Dies hat eher historische als rationale Gründe. Als Tim Shallice 1982 seine erste Arbeit über den von ihm entwickelten Turm von London, eine Abwandlung des Turms von Hanoi, veröffentlichte, schrieb er, der Turm von London wäre besser zur Untersuchung von Patienten geeignet als der Turm von Hanoi. Ohne kritisches Hinterfragen, und weil mit den 12 vorgegebenen Aufgaben des TvL schon ein standardisierter Test vorgestellt war, übernahmen Neurowissenschaftler für Forschungszwecke hauptsächlich den TvL. Dennoch gibt es einige wenige Studien, in denen statt des TvLs der TvH verwendet wurde: Goel and Grafman untersuchten 20 Patienten mit frontalen Läsionen mit dem TvH. Sie konnten unter anderem ihre

Hypothese bestätigen, dass diese Patienten signifikant schlechter beim Lösen von Aufgaben des TvH abschnitten als Kontrollpersonen. Bezogen auf die Lateralisation konnten sie jedoch keinen signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit rechts-frontalen, links-frontalen und bilateral-frontalen Läsionen feststellen (Goel und Grafman 1995). Eine der wenigen fMRT Studien, die sich mit dem TvH beschäftigen, ist die Arbeit von Fincham und Kollegen. Allerdings verwendeten diese – laut den Autoren, weil es im MRT praktikabler wäre - eine stark abgewandelte Variante des TvH, das sogenannte "Grid of Pittsburgh"(GoP). Hierbei werden statt Scheiben auf Stäbe Ziffern (z.B. von 1 bis 5) in ein vorgegebenes Gitter sortiert.

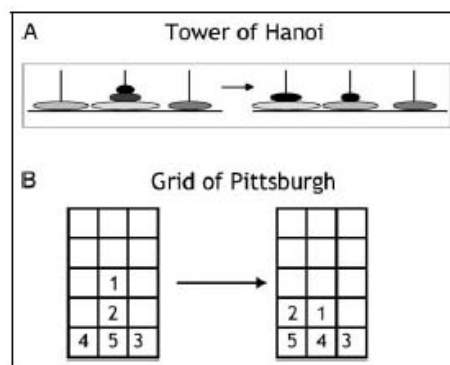


Abbildung 19: Grid of Pittsburgh, eine mathematisch identische, aber optisch verschiedene Version des TvH

Die Regeln und Lösungswege bleiben dadurch unverändert, die Optik ändert sich dagegen ausgesprochen stark. Es wurden acht Probanden mittels ereigniskorrelierter fMRT-Untersuchungen untersucht. Die Autoren fanden eine Aktivierung des dorsolateralen präfrontalen Cortex (DLPFC), bilateraler parietaler und bilateraler prämotorischer Areale sowie des linken Gyrus frontalis inferior; letzterer wurde bei besonders komplexen GoP Aufgaben, bei denen viele u.U. kontraintuitive Zwischenziele bedacht werden müssen ("goal processing intensive trials"), aktiviert (Fincham et al.

2002). In einer weiterführenden Studie derselben Arbeitsgruppe wurde versucht, die fMRT-Daten weiter zu differenzieren, z.B. die motorischen Planungs-Komponenten von den Zielüberlegungs-Komponenten besser zu unterscheiden. Sie postulierten eine mögliche spezifische Aktivierung parietaler Hirnareale beim Vorausplanen von Zügen beim GoP (Anderson et al. 2005).

Somit gibt es in unserer Studie eine Überschneidung mit den Ergebnissen anderer Studien bezüglich der Beteiligung des linken Gyrus frontalis inferior beim Lösen des TvH. Dass in unserer Studie beide Temporallappen eine Korrelation mit der Leistung beim Turm von Hanoi haben, ist entweder darauf zurückzuführen, dass auch die Temporallappen eine komplementäre, bislang nicht genügend erforschte Rolle beim Lösen der Puzzles haben oder an den speziellen anatomischen Besonderheiten der untersuchten Patientengruppe (vgl. 5.3.1).

## 5.2.2 Turm von London

Tim Shallice, der Erfinder der Turms von London, postulierte in seinem Paper 1982, dass Patienten mit Läsionen im "anterioren" linken Teil des Gehirns besonders schlecht bei der Testung mit dem TvL abschnitten. Insbesondere war diese Gruppe besonders langsam beim Lösen der Aufgaben des TvL (Shallice 1982). Seitdem versuchen Wissenschaftler mit verschiedenen Methoden, in der letzten Zeit immer häufiger unter Einsatz funktioneller bildgebender Verfahren, dieses Ergebnis zu verifizieren bzw. zu spezifizieren.

Unter anderen führten z.B. Carlin und Mitarbeiter klassische Gruppenanalysen an Patienten mit frontaler Demenz und mit frontalen Hirnläsionen durch. Im Vergleich zur Kontrollgruppe schnitten beide Patientenkollektive schlechter beim TvL ab. Die Gruppe

mit frontalen Läsionen war vor allem langsamer und benötigte mehr Züge zur Lösung, die Gruppe der Demenzpatienten beging zusätzlich zu diesen beiden Parametern mehr Regelbrüche (Carlin et al. 2000).

1999 führten Dagher et al. PET-Scans bei sechs Probanden durch, die einzelne Aufgaben des TvL in einer leicht abgewandelten Version (sogenannte "Stockings of Cambridge") lösten. Dabei schlossen sie aus der Auswertung der Scans, dass mehrere Hirnregionen bezüglich erhöhter regionaler Blutversorgung mit der Komplexität der Aufgaben (in diesem Fall durch die Anzahl der benötigten Züge festgelegt) korrelierten: Teile des Cingulums rechts, Teile des Nucleus caudatus beidseits, der prämotorische Cortex sowie der dorsolaterale präfrontale Cortex (DLPFC) beidseits (Dagher et al. 1999).

Bei einer SPECT-Untersuchung mit zehn Probanden, die den TvL lösten, fanden Goethals und Kollegen vor allem eine Aktivierung des rechten präfrontalen Cortex (Goethals et al. 2004a). Schall und Kollegen untersuchten den TvL an je zwölf Probanden mittels PET und mittels fMRT und fanden zusammenfassend eine Korrelation zwischen einem zunehmenden Schwierigkeitsgrad der Aufgaben des TVL und der Aktivierung des Kleinhirns sowie des linken DLPFC (Schall et al. 2003).

Eine weitere fMRT Studie zum TvL von Van den Heuvel und Kollegen zeigte unter anderem ein erhöhtes BOLD-Signal im rechten DLPFC bei der Durchführung der Aufgaben sowie korrelierend mit erhöhter Aufgabenschwierigkeit im linken anterioren präfrontalen Cortex (van Heuvel et al. 2003).

Unterrainer und Kollegen fanden in einer ihrer Studie mit 59 Probanden im fMRT ein Aktivierungsmuster für die Planungsphase des TvL, das großflächige Bereiche verteilt über das gesamte Gehirns miteinschließt. Nach weiteren Subanalysen stellten sie einen



Zusammenhang zwischen gutem Abschneiden bei komplexeren TvL-Aufgaben und einer Aktivierung des rechten DLPFC fest. Allerdings wird von ihnen - neben dem DLPFC - auch eine Korrelation zwischen der Aktivierung des Hippocampus und des Gyrus lingualis rechtsseitig und gutem Abschneiden bei den TvL-Aufgaben aufgezeigt (Unterrainer et al. 2004).

2006 beschrieben Wagner und Kollegen ein ebenfalls mittels fMRT gefundenes fronto-parieto-thalamisches Netzwerk, das bei – mit Hilfe des TvL untersuchten – Planungsvorgängen involviert sei. Hierbei heben sie besonders den rostralen präfrontalen Cortex hervor, der ausschließlich bei planungsspezifischen Anforderungen aktiviert worden sei.

Was die oben angeführten Studien verbindet, ist, dass der frontale, genauer gesagt der präfrontale Cortex immer eine zentrale Rolle bei der Lösung der TvL-Aufgaben spielt. In Bezug auf eine genauere Lokalisation oder sogar nur auf die Lateralisation der Hemisphäre unterscheiden sich die Studien jedoch zum Teil erheblich. Dies mag der meist kleinen Probandenzahl, den verschiedenen Studiendesigns und unterschiedlichen Auswertungsverfahren geschuldet sein.

In dieser Dissertation ergab die Auswertung für die Lösungszeit beim TvL vor allem eine Korrelation zwischen Läsions-Voxeln in beiden Temporallappen und langsamem Lösen der Aufgaben, lediglich wenige Voxel im linken Gyrus frontalis inferior wurden signifikant. Für den Parameter "optimale Lösung" ließ sich ein größeres Areal im linken Temporallappen inklusive eines Teils des linken Hippocampus und Gyrus parahippocampalis und wiederum eine kleine Voxelgruppe im linken Gyrus frontalis inferior errechnen. Daraus könnte man schließen, dass besonders die Temporallappen in die Lösung des TvL einbezogen sind. Ein Fehlen von neuronalem Gewebe in diesem

Bereich führt schließlich zu einem schlechteren Abschneiden oder zumindest verlangsamttem Lösen. Diese Annahme passt – ähnlich wie beim TvH - wenig zu den aus anderen Studien gewonnenen Erkenntnissen über die Verarbeitung des TvL im Gehirn - einzig bei Unterrainer et al. wird auch eine Aktivierung des Hippocampus und Gyrus lingualis beschrieben.

Nur die wenigen Voxel im linken Gyrus frontalis inferior stimmen besser mit den Ergebnissen anderer Studien über die Verarbeitung des TvL im Gehirn überein.

Ein Grund für dieses teils inkongruente Ergebnis mag die relativ geringe Probandenzahl und das selektive Patientengut mit ausschließlich frontalen und temporalen Läsionen und den anatomischen Besonderheiten von Epilepsiepatienten (vgl. 5.3.1) in unserer Studie sein. Dagegen spricht aber, dass in unserer Untersuchung mittels VLSM bei anderen "Frontalhirn-Tests" (5-Punkte Test, FWT-Interferenz und Matrizentest) durchaus eine Korrelation zwischen schlechten Abschneiden und den Läsionen frontaler Hirnbereiche errechnet wurde. Möglicherweise ist der TvL wie auch der TvH eine so komplexe Aufgabe, dass, wie in vielen der oben genannten Studien gezeigt, ein größeres Netzwerk an Hirnarealen bei der Lösung involviert ist. Die Aktivierung hippocampaler und parahippocampaler Bereiche könnte z.B. auf eine Gedächtnisleistung hindeuten, die während des Lösens des TvL erbracht werden muss. So wäre denkbar, dass die Erinnerung an vorher gemachte Fehler eine bessere Lösungsstrategie für die neu gestellte Aufgabe bewirkt.

### 5.2.3 Gemeinsamkeiten und Unterschiede der Läsionsanalysen des Turms von Hanoi und des Turms von London

In unserer Studie ergaben sich für die Läsionsanalysen von TvH und TvL sowohl für den Parameter "schnelles Lösen" als auch "optimales Lösen" keine wesentlichen Unterschiede. Beim der Lösungsgeschwindigkeit korrelierten sowohl bei TvL als auch TvH größere Bereiche am rechten Temporalpol und einige Voxel im linken Frontallappen mit langsamen Lösen. Bei der Frage, wie perfekt die Patienten die Aufgaben lösten ("optimale Lösung"), fanden wir für beide Puzzles größere Bereiche im linken Temporallappen korrelierend mit schlechtem Lösen und einige Voxel im Gyrus frontalis inferior links. Dies legt nahe, dass für beide Puzzles eine ähnliche Verarbeitung im Gehirn stattfindet.

Für den klinischen Einsatz ergäbe sich die Möglichkeit, dass nicht nur der bislang favorisierte Turm von London, sondern auch der Turm von Hanoi vermehrt verwendet werden könnte und somit ein breiteres Spektrum an Tests zur Auswahl stünde, z.B. auch für Wiederholungstestungen.

### 5.2.4 Untersuchte Testverfahren exekutiver Funktionen

#### 5.2.4.1 5-Punkte-Test

Für den 5-Punkte-Test (Regard et al. 1982) fand sich in unserer Studie eine Korrelation zwischen schlechter Testleistung und Voxeln im rechten Gyrus frontalis superior und medius sowie kleiner Voxelgruppen im rechten und linken Temporallappen. Die Literaturrecherche ergab keine vergleichbaren Studien, die sich mit der Frage nach der anatomischen Korrelation des 5-Punkte-Tests beschäftigten. Da der 5-Punkte-Test zu einem gewissen Maß Kreativität untersuchen soll, wurde zum Vergleich eine Studie

herangezogen, bei der verschiedenen Aspekte der Kreativität mit SPECT untersucht wurden: Chavez-Eakle et al. fanden heraus, dass Probanden mit einer hohen kreativen Leistung einen erhöhten Blutfluss in bilateralen frontalen (Brodmann Area 6, 10, 11, 47, 20) und cerebellären Arealen hatten. Es bestand eine Korrelation zwischen allen drei in der Studie festgelegten Kreativitätsdimensionen "Flüssigkeit", "Originalität" und "Flexibilität" und einer Aktivierung des rechten Gyrus frontalis medius und des rechten Gyrus rectus. "Flüssigkeit" und "Flexibilität" korrelierten zudem mit einer Aktivierung des linken Gyrus frontalis inferior und "Originalität" mit einer Aktivierung im linken Gyrus temporalis superior und der Kleinhirntonsille (Chávez-Eakle et al. 2007).

Diese Ergebnisse zeigen viele Überschneidungen mit den Ergebnissen für den 5-Punkte-Test in unserer Studie.

#### *5.2.4.2 Semantische und phonologische Wortflüssigkeit (S-Wörter, Tierwörter):*

Zum Parameter der Wortflüssigkeit gab es in den letzten Jahren eine beträchtliche Anzahl an fMRI- Studien. Ein Review von Costafreda et. al fasst die Ergebnisse vieler dieser Studien gut zusammen: Der linke Gyrus frontalis inferior scheint der maßgebliche Teil des Gehirns bei Ausführung von Wortflüssigkeitsaufgaben zu sein. Die Studie versuchte auch zusammenzufassen, ob es Anhaltspunkte dafür gibt, dass semantische und phonologische Wortflüssigkeit in verschiedenen Anteilen des linken Gyrus frontalis inferior verarbeitet werden. In ihrer Metaanalyse kamen sie zu dem Schluss, dass es tatsächlich Hinweise für zwei unterschiedliche Areale für die beiden Kategorien der Wortflüssigkeit gibt, dass nämlich phonologische Wortflüssigkeit etwas posteriorer und dorsaler im linken Gyrus frontalis inferior verarbeitet wird als die semantische

Wortflüssigkeit (Costafreda et al. 2006).

Eine Studie von Baldo et. al (Baldo et al. 2006), die wie in unserer Studie eine Läsionsanalyse mittels VLSM für semantische und phonologische Wortflüssigkeit durchführte, untersuchte 48 Schlaganfall-Patienten. Allerdings bestand bei den untersuchten Läsionen eine starke Vorselektion, da nur rechtshändige Patienten mit linkshemisphärischem Insult untersucht wurden. Die Ergebnisse zeigten, dass bei der semantischen Wortflüssigkeit vor allem Patienten mit dorsaler gelegenen Ischämien im Versorgungsgebiet der A. cerebri media bzw. temporalen Läsionen schlechter abschnitten, während bei der phonologischen Wortflüssigkeit zwar auch temporale, aber vor allem anterior gelegene Läsionen bzw. Läsionen des Frontallappens zu einer schlechteren Leistung führten.

Die VLSM-Auswertung unserer Probanden für die Wortflüssigkeit, gemessen mit dem S-Wörter- und dem Tierwörter-Untertest des Regensburger-Wortflüssigkeits-Tests (Aschenbrenner et al. 2000), ergab für die semantische Wortflüssigkeit (Tierwörter) Voxel im Bereich des linken Gyrus frontalis medius und inferior, sowie kleinere Areale im rechten Temporallappen, vor allem hippocampal und parahippocampal. Für die phonematische Wortflüssigkeit (S-Wörter) ergab unsere Auswertung Voxel-Cluster im rechten Temporallappen, vor allem im Gyrus parahippocampalis und im Hippocampus, sowie wenige Voxel umfassende Punkte in beiden Frontallappen, unter anderem im linken Gyrus frontalis inferior.

Diese Ergebnisse decken sich zumindest zum Teil mit den Ergebnissen von fMRT-Studien, da laut unseren Studiendaten eine Läsion im linken Gyrus frontalis inferior zu schlechterem Abschneiden in beiden Kategorien der Wortflüssigkeit führt. Dass auch Läsionen im rechten Temporallappen bei unserer Patientengruppe für schlechtes

Abschneiden sorgen, kann damit erklärt werden, dass trotz aller Lateralisation auch die rechte Hemisphäre - und hier vor allem der rechte Temporallappen - bei der Sprachverarbeitung eine unterschätzte Rolle spielt, wie ein Review aus dem Jahr 2002 zusammenfasst (Bookheimer 2002). Außerdem gibt es in Studien Hinweise darauf, dass bei Temporallappenepilepsie-Patienten mit bestehenden strukturellen Anomalien wie der Hippocampussklerose eine cortikale Reorganisation der Sprachverarbeitung schon präoperativ vorhanden ist (Hamberger et al. 2007; Billingsley et al. 2001); zum Teil ist sogar eine Verlagerung in homologe kontralaterale Areale zu beobachten (Rosenberger et al. 2009).

#### *5.2.4.3 Matrizenest*

In den 1960er bis 1990er Jahren befassten sich einige Studien mit der Frage nach dem anatomischen Korrelat für die Bearbeitung von Matrizenests. Es wurden Einzelfall- oder Gruppenläsionsanalysen durchgeführt. Eine der jüngeren Studien unter diesen beschäftigte sich mit größeren Patientengruppen mit fokalen Hirnläsionen und deren Abschneiden beim Matrizenest nach Raven (Gainotti et al. 1986). Allerdings wurde in der Studie für alle Patienten mit rechtshemisphärischer Läsion eine modifizierte Version des Tests verwendet; damit sollten eventuelle durch einen bestehenden linksseitigen Neglect entstehende Nachteile ausgeglichen werden. Die Patienten wurden in 3 Subgruppen unterteilt: in Patienten mit rechtshemisphärischer Läsion, in Patienten mit linkshemisphärischer Läsion mit Aphasie und in Patienten mit linkshemisphärischer Läsion ohne Aphasie. Dabei fanden die Autoren, dass Patienten der ersten beiden Patientengruppen signifikant schlechter beim Matrizenest abschnitten als die Kontrollgruppe, während die Gruppe mit linkshemisphärischen Läsionen ohne Aphasie

vergleichbare Ergebnisse wie die Kontrollgruppe erzielten. Leider werden die Lokalisationen der Läsionen in der Studie nicht ausführlicher beschrieben. Aktuellere fMRT-Studien haben dagegen recht differenziert zeigen können, dass beim Lösen des Matrizentests nach Raven vor allem lateral-präfrontale und posterior gelegene parietale Hirnzentren beidseits aktiviert werden (Lee et al. 2006; Perfetti et al. 2009; Kroger et al. 2002; Prabhakaran et al. 1997).

In unserer Läsionsanalyse für den Matrizentest aus dem WIE (von Aster et al. 2006) waren vor allem Läsionsvoxel im rechten Frontallappen und weniger im linken Temporallappen für schlechtes Abschneiden beim Matrizentest signifikant. Bei den in unserer Studie untersuchten Patienten waren keine mit parietalen oder occipitalen Läsionen inbegriffen, so dass diese Lokalisation auch nicht in die Analyse einbezogen werden konnte. Dass Läsionen im Frontallappen zu einem schlechten Testergebnis führen, passt gut zu den Ergebnissen der neueren Studien mit funktionell bildgebenden Verfahren. Dafür, dass in unserer Studie nur rechtshemisphärische und nicht linkshemisphärische frontale Läsionen zu einer schlechteren Leistung führen, findet sich keine einfache Erklärung. Dass auch links-temporale Läsionen zu schlechterem Abschneiden führen, passt zu den von Gianotti 1986 gefundenen Ergebnissen, dass Patienten mit Aphasie - und hier vor allem mit Sprachverständniseinschränkungen - den Matrizentest weniger gut bewältigen können: links-temporale Läsionen führen schließlich oft zu Sprachverständnisstörungen.

#### 5.2.4.4 EXIT-25

Royall et. al fanden in einer Läsionsanalyse 2001 heraus, dass vor allem Patienten mit links frontalen Läsionen signifikant erhöhte Scores beim EXIT-25 (Royall et al. 1992)

erreichen (ein höherer Score spricht hier für ein schlechteres Abschneiden bzw. eine größere Einschränkung der exekutiven Hirnleistungen) (Royall et al. 2001). Eine weitere Studie von 2009 konnte zeigen, dass eine Minderung der weißen Substanz im superioren Frontallappen und im Bereich des anterioren Cingulums bei älteren Patienten zu einer Reduktion der exekutiven Leistungen - gemessen mit dem EXIT-Interview - führt (Kochunov et al. 2009).

In unseren Ergebnissen korrelierten Läsionsvoxel im rechten Temporallappen mit hohen Punktescores im EXIT-25. Dies passt wenig zu den Ergebnissen der Arbeitsgruppen um Royall und auch der generellen Überlegung, dass der EXIT-25 vor allem exekutive Funktionen messen soll, welche anatomisch vor allem den Frontallappen zugeordnet werden. Allerdings liegen speziell für diesen klinischen Test kaum anatomische Studien zum Vergleich vor.

#### *5.2.4.5 Stroop-Paradigma (FWT-Interferenz)*

Der Untertest Interferenz des Farb-Wort-Testes aus dem Nürnberger-Alters-Inventar (NAI) (Oswald und Fleischmann 1995) ist ein sogenanntes Stroop-Paradigma (Stroop 1935). Untersucht wird die Fähigkeit zur selektiven Aufmerksamkeit bzw. zur Inhibition. Zahlreiche Studien haben sich mit den anatomischen Korrelaten dieser Fähigkeiten auseinandergesetzt und benutzen dafür die originale oder eine abgewandelte Form des Stroop Paradigmas. Es existieren viele Studien, die sich extensiv mit den anatomischen Gegebenheiten bei der Ausführung des Stroop-Tests beschäftigen. Obwohl in funktionellen Studien mittels PET und fMRT oft ganze Netzwerke von Gehirnarealen bei Stroop-Aufgaben aktiviert werden, sind als kleinster gemeinsamer Nenner zwei Hirnregionen zu nennen: Der anteriore Teil des Cingulums und der dorsolaterale



präfrontale Cortex (beispielhaft seien hier genannt: Carter et al. 1995, S.267-269; MacDonald et al. 2000; Leung et al. 2000, S.558; Harrison et al. 2005, S. 286; Kim et al. 2011, S 308-310).

In unserer Untersuchung ergab sich für die Interferenz-Aufgabe des Stroop-Tests eine Korrelation zwischen Voxeln, die einen großen Teil des rechten Frontallappens umfassen plus zwei kleine Gebiete im inferioren Bereich des linken Frontallappens und einige Voxel im rechten Temporallappen. Das Ergebnis der frontalen Bereiche beidseits überschneidet sich mit den Ergebnissen der anderen Studien, die zeigen, dass vor allem der präfrontale Cortex eine entscheidende Rolle bei den Interferenz-Aufgaben spielt. Dass in unserer Studie auch Läsions-Voxel im rechten Temporallappen zu schlechterem Abschneiden beim Interferenz-Test führten, ist möglicherweise auf die spezifische Patientengruppe mit den bereits beschriebenen Besonderheiten (vgl. 5.3.1) zurückzuführen.

## 5.2.5 Untersuchte Testverfahren zu Aufmerksamkeit und Gedächtnis

### 5.2.5.1 Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP) - Unteraufgabe "geteilte Aufmerksamkeit"; Reaktionszeit und Fehleranzahl

Die Aufmerksamkeitsleistung der Patienten dieser Studie wurde von uns anhand einzelner Untertests der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (Zimmermann und Fimm 2002) untersucht. Wir interessierten uns insbesondere für die geteilte Aufmerksamkeit, hierbei für die Reaktionszeit und Fehleranzahl. Die Fehleranzahl stand in besonderem Interesse, weil sie die Fähigkeit zur Inhibition einer Reaktion anzeigt. Damit untersucht der Test nicht nur die Aufmerksamkeitsleistung, sondern wiederum eine exekutive Funktion. Leider konnten bei der Literaturrecherche keine Studien

gefunden werden, die genau dieses Paradigma für Läsionsanalysen oder funktionell bildgebende Verfahren verwendeten.

Bisherige fMRT-basierte Untersuchungen zur Lokalisation von Aufmerksamkeitsprozessen, vor allem der selektiven Aufmerksamkeit, konnten zeigen, dass der linke präfrontale - und hier insbesondere der dorsolaterale - Cortex, der dorsale Anteil des anterioren Cingulums und parietale Bereiche entscheidende Rollen bei dieser Hirnleistung haben (Weissman et al. 2005; Milham et al. 2003; Liu et al. 2004; Zanto et al. 2011).

In unserer Studie waren Voxel im rechten Temporallappen signifikant für eine langsame Reaktionszeit bei der TAP-Unteraufgabe "geteilte Aufmerksamkeit", was keine Kongruenz zu den aus funktioneller Bildgebung gewonnenen Erkenntnissen aufweist. Allerdings stehen einige Voxel im linken präfrontalen Cortex auch in unserer Studie für eine höhere Fehleranzahl bei TAP-Unteraufgabe "geteilte Aufmerksamkeit"(neben weiteren signifikanten Voxeln in beiden Temporallappen). Dies passt immerhin zum Teil zu der Annahme, dass der DLPFC eine wichtige Kontrollfunktion für die Verarbeitung von Aufmerksamkeit hat und eine Läsion in diesem Bereich zu einer erhöhten Fehleranfälligkeit führt. Die in den Temporallappen als signifikant angezeigten Voxel können dem Patientenkollektiv geschuldet sein.

#### *5.2.5.2 California Verbal Learning Test (CVLT)*

Wir testeten die verbale Gedächtnisleistung mit der deutschen Version des California Verbal Learning Test (CVLT, Niemann et al. 1999). Zur Analyse verwandten wir die Kategorien des sofortigen Abrufs (Lernen einer Wortliste mit 16 Wörtern und sofortige Abfrage) und des verzögerten Abrufs (Abfragen der Wortliste nach Zeitverzögerung).

Ein Review über ein größere Zahl von Studien der funktionalen Anatomie des Lernens, der Verarbeitung und des Abrufs von semantischen Gedächtnisinhalten - hier besonders der Sprache - zeigt, dass der linke mediale Temporallappen und die linke hippocampale Region zusammen mit dem linken präfrontalen Cortex eine entscheidende Rolle spielen (Cabeza und Nyberg 2000b).

Unsere Studie konnte nachweisen, dass Läsionsvolumen im linken Temporallappen inklusive dem linken Hippocampus zu signifikant schlechterem Abschneiden sowohl beim sofortigen als auch beim verzögerten Abruf des CVLT führen. Dieses Ergebnis stimmt somit teilweise mit der aktuellen Studienlage überein.

#### *5.2.5.3 Rey-Osterrieth Complex-Figure*

Das räumlich-visuelle Gedächtnis wurde in unserer Studie anhand der Rey-Osterrieth Complex-Figure untersucht. Bei diesem Test müssen die Patienten eine komplexe geometrische Figur zunächst abzeichnen, dann ohne Vorlage aus dem Gedächtnis zeichnen (sofortiger Abruf), dann erneut nach einer definierten Zeitspanne aus dem Gedächtnis abrufen und erhalten Punkte je nach Anzahl der erinnerten Details der Graphik (Fastenau et al. 1999).

Im Gegensatz zum Abruf verbaler Gedächtnisinhalte konnten Studien zeigen, dass bei der Verarbeitung visuell-räumlicher Gedächtnisinhalte vor allem rechtshirnige Strukturen beteiligt sind: Pegna et al. untersuchten ebenfalls Patienten mit Temporallappenepilepsie (TLE) und fanden, dass das Ergebnis des verzögerten Abrufs bei der Rey-Osterrieth Complex-Figure zwischen Gruppen mit linksseitiger und rechtsseitiger TLE unterscheiden kann (Patienten mit rechtsseitiger TLE schneiden schlechter ab). Es wurde auch eine volumetrische Korrelation durchgeführt, die einen signifikanten

Zusammenhang zwischen geringem rechtsseitigem hippocampalem Volumen und schlechtem Abschneiden beim verzögerten Abruf der Rey-Osterrieth Complex-Figure zeigen konnte (Pegna et al. 2000).

Eine andere Studie fand eine Korrelation zwischen dem Ausmaß der Atrophie im rechten Gyrus temporalis inferior bei Alzheimer Patienten und schlechtem Abschneiden bei der Testung mit der Rey-Osterrieth Complex-Figure (Boxer et al. 2003).

Studien mit funktioneller Bildgebung zur Rey-Osterrieth Complex-Figure waren in der Literatur nicht zu finden.

Für das Patientenkollektiv dieser Studie fanden wir - ohne wesentliche Unterschiede für sofortigen und verzögerten Abruf - einen Zusammenhang zwischen Läsionsvoxeln im inferioren rechten Temporallappen sowie im Bereich tieferer präfrontaler Bahnen rechts und schlechtem Abschneiden bei der Rey-Osterrieth Complex-Figure. Dieses Ergebnis stützt die von anderen Studien bereits nahegelegte Annahme, dass bei der Testung des visuell-räumlichen Gedächtnisses mit der Rey-Osterrieth Complex-Figure rechts-temporale bzw. zusätzlich hippocampale Strukturen eine Rolle spielen.

## **5.3 Interpretation der Ergebnisse**

### **5.3.1 Funktionelle Anatomie bei Epilepsiepatienten und Patienten nach epilepsiechirurgischem Eingriff**

Bei der Interpretation der Ergebnisse der vorliegenden Studie muss auf die Besonderheiten der in dieser Studie untersuchten Patientengruppe eingegangen werden. Deshalb folgen an dieser Stelle einige Überlegungen bezüglich der funktionellen Anatomie von Gehirnen, die durch Epilepsie beeinflusst sind:

Ein entscheidender Vorteil der Läsionsanalyse von Patienten nach einem hirnchirurgischen Eingriff - wie in der von uns untersuchten Patientengruppe - ist die gute Abgrenzbarkeit von Läsion zu gesundem Gewebe. Bei vielen anderen Hirnschädigungen, wie z.B. bei Zuständen nach Schlaganfall, Schädel-Hirn-Trauma, intrakranieller Blutung oder degenerativen Erkrankungen ist die Abgrenzung von gesundem zu geschädigtem Gewebe, auch im chronischen Zustand, oft schwieriger. Die Frage, die man sich bei der Analyse von Hirnläsionen bei Patienten nach epilepsiechirurgischem Eingriff stellen muss, ist die Frage nach der Repräsentativität der Gehirne von Epilepsiepatienten. Diese ist nur bedingt gegeben, da die überschießende elektrische Erregung bestimmter Hirnareale bei Anfallsereignissen eine längerfristige Funktionsstörung hervorrufen kann. Durch die Plastizität des Hirns folgt, dass die funktionelle Anatomie der Hirne von Epilepsiepatienten bereits präoperativ zum Teil deutlich von der Normalbevölkerung abweichen kann. Hinweise darauf gaben Studien, die belegen konnten, dass ein operativer Eingriff bei Epilepsiepatienten kaum neuropsychologische Veränderungen im erwarteten Sinne nach sich zieht. Zum Beispiel fanden Helmstaedter und Kollegen (Helmstaedter et al. 1998), dass nach Entfernung

eines Frontallappens bei Frontallappenepilepsie keine neuropsychologischen Veränderungen im Vergleich zu vorher auftraten. Auch bei Untersuchung der kognitiven Defizite nach Temporallappenteilresektion gab es keine einheitlichen Ausfälle (Walton et al. 1999). Zum Teil scheinen sich die kognitiven Leistungen, die eigentlich dem entfernten Areal zugeordnet werden, sogar zu verbessern, z.B. Gedächtnisfunktionen nach Temporallappenepilepsie (Wachi et al. 2001). Der Grund dafür kann möglicherweise durch eine fMRT-Studie an nicht-operierten Epilepsiepatienten aufgezeigt werden: Bei diesen gab es eindeutige Hinweise in den Aktivierungsmustern, dass kognitive und motorische Funktionen statt in den normalerweise zuständigen Regionen in kontralateralen, homotopen Arealen verarbeitet werden (Vingerhoets et al. 2004). All diese Befunde würden darauf hindeuten, dass die Operation und die daraus resultierende große Läsion nicht unbedingt ein neues kognitives Defizit verursacht, da die untersuchten Funktionen auch vor der Operation nicht – oder nicht primär – im epileptogenen Areal verarbeitet wurden. Ein Ausweg aus diesem methodischen Problem wäre für unsere Studie sicherlich ein Vergleich des präoperativen mit dem postoperativen neuropsychologischen Status der untersuchten Patienten gewesen. Leider lagen jedoch keine standardisierten präoperativen neuropsychologischen Untersuchungsergebnisse vor.

### 5.3.2 Beurteilung der vorliegenden Ergebnisse

Wie bereits beschrieben, passen die Ergebnisse der Läsionsanalyse in dieser Studie bezüglich des Turms von Hanoi und des Turms von London nicht gut mit den Ergebnissen anderer Studien zusammen. Während in anderen Studien jeweils der DLPFC und andere Bereiche der Frontallappen die entscheidende Rolle in der

Verarbeitung des Puzzles spielen, waren in unserer Läsionsanalyse jeweils nur kleine Läsionsbereiche im lateralen Gyrus frontalis inferior signifikant zusammenhängend mit schlechtem Abschneiden, dagegen waren größere Areale in beiden Temporallappen signifikant geworden. Die speziellen Gegebenheiten der funktionellen Anatomie bei Epilepsiepatienten könnten eine Ursache für die von der Erwartung abweichenden Ergebnisse sein; allerdings ist diese Erklärung nicht hinreichend, wenn man die Ergebnisse der anderen untersuchten Tests betrachtet:

Für die weiteren zur Messung exekutiver Funktionen und des Gedächtnisses untersuchten Tests ergab sich – soweit geeignete Studien zum Vergleich gefunden werden konnten – eine deutlich bessere Übereinstimmung zwischen unserer Analyse und den in bisher vorgelegten Studien beschriebenen Hirnarealen. Insbesondere waren in unseren Analysen des Matrizentests, des 5-Punkte-Tests und des Stroop-Paradigmas häufig Läsionsvoxel in den Frontallappen korrelierend mit schlechter Testleistung, was die gängigen Annahmen und Forschungsergebnisse über die Verarbeitung exekutiver Funktionen im Gehirn bestätigt. Allerdings wurden in den Läsionsanalysen für diese Tests - zusätzlich zu den frontalen Arealen - öfter Läsionsvoxel in den Temporallappen signifikant, als dies angesichts der Vergleichsliteratur anzunehmen war.

Die Ergebnisse der Tests zur Gedächtnisfunktion spiegelten weitgehend die erwarteten Annahmen wieder: Beim Lernen und der Wiedergabe von sprachlichem Material (CVLT) korrelierten besonders Läsionsvoxel im linken Temporallappen mit schlechter Leistung während eine schlechte visuell-räumliche Gedächtnisleistung (Rey-Osterrieth Complex-Figure) mit Läsionsvoxeln im rechten Temporallappen zusammenhing.

Warum in unseren Ergebnissen gerade für den TvH und den TvH besonders deutliche Abweichungen zu der Annahme bestehen, dass diese beiden Tests besonders frontale

Hirnfunktionen messen, ist schwer zu sagen. Möglicherweise hängt es - wie bereits erwähnt – damit zusammen, dass die Puzzles im Vergleich zu anderen verwendeten Testverfahren zur Messung exekutiver Funktionen relativ komplexe Aufgaben sind. Für die komplexen Aufgaben müssen evtl. mehr Hirnareale intakt zur Verfügung stehen, um ein gutes Abschneiden zu garantieren.



## 6 Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie sollten zwei neuropsychologische Tests, der Turm von Hanoi und der Turm von London (sogenannte Mehrzug-Puzzles), mittels Läsionsanalyse (Voxel-based Lesion-symptom Mapping, VLSM) daraufhin untersucht werden, welche anatomischen Bereiche des Gehirns für die Durchführung eine entscheidende Rolle spielen. Die Tests lagen in einer neuen, zur Bed-side Testung geeigneten Version auf Tablet-PC vor und sollten in Bezug auf ihre funktionelle Anatomie miteinander und mit anderen neuropsychologischen Testverfahren verglichen werden.

Eine Gruppe von 22 Patienten wurde nach epilepsiechirurgischem Eingriff am rechten oder linken Frontal- oder Temporallappen neuropsychologisch und mittels hochauflösender 3D-Kernspintomographie untersucht. Die Daten wurden mit spezieller Software (MRICroN, NPM Rorden 2010) prozessiert und ausgewertet.

Als Ergebnis konnten pro Test Läsionsvoxel gefunden werden, die mit schlechtem Abschneiden im jeweiligen Test signifikant zusammenhingen; damit müssen diese Hirnregionen für die Verarbeitung des Tests im Gehirn notwendig sein oder zumindest eine kritische Rolle spielen. Die Ergebnisse der Tests wurden außerdem zu anderen Studien funktioneller Anatomie in Bezug gesetzt. Für viele der von uns verwendeten neuropsychologische Testverfahren konnte eine gute Kongruenz zu Resultaten anderer Studien festgestellt werden. Unsere Ergebnisse der Läsionsanalyse zu den Türmen von Hanoi und London ergaben – neben einer Beteiligung des linken Gyrus frontalis inferior - starke Hinweise auf eine Beteiligung der Temporallappen bei der Lösung der Puzzles. Sie wichen damit deutlich von unserer Erwartung und der Vergleichsliteratur ab, in der vor allem eine Beteiligung der Frontallappen, besonders des dorsolateralen präfrontalen Cortex, postuliert bzw. gefunden wurde. Diese Abweichung kann möglicherweise

dadurch erklärt werden, dass die untersuchte Patientengruppe aufgrund der langjährigen Irritation des neuronalen Gewebes durch epileptische Anfälle - verbunden mit der Plastizität des Gehirns - eine besondere funktionelle Anatomie aufweist. Andererseits wäre auch denkbar, dass für die Lösung der Türme von Hanoi und London (als komplexe Tests) ein ganzes Netzwerk an Gehirnarealen eingesetzt werden muss, in dem die Temporallappen eine bislang unterschätzte Rolle spielen.

## 7 Literaturverzeichnis

Anderson, J. R.; Albert, M. V.; Fincham, J. M. (2005): Tracing problem solving in real time: fMRI analysis of the subject-paced Tower of Hanoi. *Journal of Cognitive Neuroscience* 17 (8), S. 1261–1274.

Aschenbrenner, S.; Tucha, O.; Lange, K. W. (2000): Regensburger Wortflüssigkeits-Test. Göttingen: Hogrefe, Verl. für Psychologie.

Ashburner, J.; Friston, K. J. (2000): Voxel-based morphometry - the methods. *Neuroimage* 11 (6), S. 805–821.

Aster, M. von; Neubauer, A.; Horn, R. (2006): Wechsler Intelligenztest für Erwachsene WIE. Frankfurt a. M.: Harcourt Test Services.

Baldo, J. V.; Schwartz, S.; Wilkins, D.; Dronkers, N. F. (2006): Role of frontal versus temporal cortex in verbal fluency as revealed by voxel-based lesion symptom mapping. *Journal of the International Neuropsychological Society* 12 (6), S. 896–900.

Berg, W. K.; Byrd, D. L. (2002): The Tower of London spatial problem-solving task: enhancing clinical and research implementation. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 24 (5), S. 586–604.

Billingsley, R. L.; McAndrews, M. P.; Crawley, A. P.; Mikulis, D. J. (2001): Functional MRI of phonological and semantic processing in temporal lobe epilepsy. *Brain* 124 (6), S. 1218–1227.

Bookheimer, S. (2002): Functional MRI of language: new approaches to understanding the cortical organization of semantic processing. *Annual Review of Neuroscience* 25 (1), S. 151–188.

Boxer, A. L.; Kramer, J. H.; Du, A. T.; Schuff, N.; Weiner, M. W.; Miller, B. L.; Rosen, H. J. (2003): Focal right inferotemporal atrophy in AD with disproportionate visual constructive impairment. *Neurology* 61 (11), S. 1485–1491.

Brett, M.; Johnsrude, I. S.; Owen A. M. (1996): The problem of functional localization in the human brain. *Dementia* 383 (3), S. 707–710.

Brett, M.; Leff, A. P.; Rorden, C.; Ashburner, J. (2001): Spatial normalization of brain images with focal lesions using cost function masking. *Neuroimage* 14 (2), S. 486–500.

Broca, P. (1865): Sur le siège de la faculté du langage articulé. *Bulletins de la Société d'Anthropologie de Paris* 6 (1), S. 377–393.

Burruss, J. W.; Hurley, R. A.; Taber, K. H.; Rauch, R. A.; Norton, R. E.; Hayman L. A. (2000): Functional Neuroanatomy of the Frontal Lobe Circuits. *Radiology* 214 (1), S. 227–230.

Cabeza, R.; Nyberg, L. (2000a): Imaging cognition II: An empirical review of 275 PET and fMRI studies. *Journal of Cognitive Neuroscience* 12 (1), S. 1–47.

Cabeza, R.; Nyberg, L. (2000b): Neural bases of learning and memory: functional neuroimaging evidence. *Current Opinion in Neurology* 13 (4), S. 415–421.

Carlin, D.; Bonerba, J.; Phipps, M.; Alexander, G.; Shapiro, M.; Grafman, J. (2000):

Planning impairments in frontal lobe dementia and frontal lobe lesion patients.

*Neuropsychologia* 38 (5), S. 655–665.

Carter, C. S.; Mintun, M.; Cohen, J. D. (1995): Interference and facilitation effects during

selective attention: an H215O PET study of Stroop task performance. *Neuroimage* 2 (4),

S. 264–272.

Chávez-Eakle, R. A.; Graff-Guerrero, A.; García-Reyna, J. C.; Vaugier, V.; Cruz-Fuentes,

C. (2007): Cerebral blood flow associated with creative performance: A comparative

study. *Neuroimage* 38 (3), S. 519–528.

Costafreda, S.G; Fu, C.H.Y; Lee, L.; Everitt, B.; Brammer, M.J; David, A.S (2006): A

systematic review and quantitative appraisal of fMRI studies of verbal fluency: role of the

left inferior frontal gyrus. *Human Brain Mapping* 27 (10), S. 799–810.

Cramon, G. M. von (2006): Exekutive Dysfunktion. In: H. O. Karnath, D. Brötz und

Ziegler W. (Hg.): Kognitive Neurologie. Stuttgart: Thieme, S. 168–177.

Dagher, A.; Owen, A. M.; Boecker, H.; Brooks, D. J. (1999): Mapping the network for

planning: a correlational PET activation study with the Tower of London task. *Brain* 122

(10), S. 1973–1987.

Danek, A.; Göhringer, T. (2005): Kognitive Neurologie und Neuropsychologie. In: H.

Förstl (Hg.): Frontalhirn. Funktionen und Erkrankungen. Berlin: Springer, S. 41–82.

Dubois, B.; Slachevsky, A.; Litvan, I.; Pillon, B. (2000): The FAB: a frontal assessment

battery at bedside. *Neurology* 55 (11), S. 1621–1626.

- Ettlin, T. M.; Kischka, U.; Beckson, M.; Gaggiotti, M.; Rauchfleisch, U.; Benson, D. F. (2000): The Frontal Lobe Score: part I: construction of a mental status of frontal systems. *Clinical Rehabilitation* 14 (3), S. 260–271.
- Fastenau, P. S.; Denburg, N. L.; Hufford, B. J. (1999): Adult norms for the Rey-Osterrieth Complex Figure Test and for supplemental recognition and matching trials from the Extended Complex Figure Test. *The Clinical Neuropsychologist* 13 (1), S. 30–47.
- Fincham, J. M.; Carter, C. S.; van Veen, V.; Stenger, V. A.; Anderson, J. R. (2002): Neural mechanisms of planning: A computational analysis using event-related fMRI. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 99 (5), S. 3346–3351.
- Förstl, H. (Hg.) (2005): Frontalhirn. Funktionen und Erkrankungen. Berlin: Springer.
- Frank, R. J.; Damasio, H.; Grabowski, T. J. (1997): Brainvox: an interactive, multimodal visualization and analysis system for neuroanatomical imaging. *Neuroimage* 5 (1), S. 13–30.
- Gainotti, G.; D'Erme, P.; Villa, G.; Caltagirone, C. (1986): Focal brain lesions and intelligence: a study with a new version of Raven's Colored Matrices. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 8 (1), S. 37–50.
- Goel, V.; Grafman, J. (1995): Are the frontal lobes implicated in planning functions? Interpreting data from the Tower of Hanoi. *Neuropsychologia* 33 (5), S. 623–642.
- Goethals, I.; Audenaert, K.; Jacobs, F.; van de Wiele, C.; Pyck, H.; Ham, H. et al. (2004a): Application of a neuropsychological activation probe with SPECT: the 'Tower of

London' task in healthy volunteers. *Nuclear Medicine Communications* 25 (2), S. 177–182.

Goethals, I.; Audenaert, K.; Wiele, C. V.; Dierckx, R. (2004b): The prefrontal cortex: insights from functional neuroimaging using cognitive activation tasks. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 31 (3), S. 408–416.

Grafman, J.; Litvan, I. (1999): Importance of deficits in executive functions. *Lancet* 354 (9194), S. 1921–1923.

Grant, D. A.; Berg, E. A. (1948): A behavioral analysis of degree of reinforcement and ease of shifting to new responses in a Weigl-type card-sorting problem. *Journal of Experimental Psychology* 38 (41), S. 404–411.

Hamberger, M. J.; Seidel, W. T.; Goodman, R. R.; Williams, A.; Perrine, K.; Devinsky, O.; McKhann, G. M. (2007): Evidence for cortical reorganization of language in patients with hippocampal sclerosis. *Brain* 130 (11), S. 2942–2950.

Harrison, B. J.; Shaw, M.; Yucel, M.; Purcell, R.; Brewer, W. J.; Strother, S. C. et al. (2005): Functional connectivity during Stroop task performance. *Neuroimage* 24 (1), S. 181–191.

Helmstaedter, C.; Griebner, U.; Zentner, J.; Elger, C. E. (1998): Neuropsychological consequences of epilepsy surgery in frontal lobe epilepsy. *Neuropsychologia* 36 (4), S. 333–341.

Hinz, A. M.; Klavzar, S.; Milutinovi, U.; Parris, D.; Petr, C. (2005): Metric properties of the Tower of Hanoi graphs and Stern's diatomic sequence. *European Journal of Combinatorics* 26 (5), S. 693–708.

Hinz, A. M.; Kostov, A.; Kneißl, F.; Sürer, F.; Danek, A. (2009): A mathematical model and a computer tool for the Tower of Hanoi and Tower of London puzzles. *Information Sciences* 179 (17), S. 2934–2947.

Huber, W.; Poeck, K.; Weniger, D.; Willmes, K. (1983): Aachener Aphasie Test (AAT). Göttingen: Hogrefe.

Kim, C.; Kroger, J.; Kim, J. (2011): A functional dissociation of conflict processing within anterior cingulate cortex. *Human Brain Mapping* 32 (2), S. 304–312.

Klix, F.; Neumann, J.; Seeber, A.; Sydow, H. (1963): Die algorithmische Beschreibung des Lösungsprinzips einer Denkanforderung. *Zeitschrift für Psychologie mit Zeitschrift für angewandte Psychologie* 168 (1-2), S. 123–141.

Kochunov, P.; Robin, D. A.; Royall, D. R.; Coyle, T.; Lancaster, J.; Kochunov, V. et al. (2009): Can structural MRI indices of cerebral integrity track cognitive trends in executive control function during normal maturation and adulthood? *Human Brain Mapping* 30 (8), S. 2581–2594.

Kroger, J. K.; Sabb, F. W.; Fales, C. L.; Bookheimer, S. Y.; Cohen, M. S.; Holyoak, K. J. (2002): Recruitment of anterior dorsolateral prefrontal cortex in human reasoning: a parametric study of relational complexity. *Cerebral Cortex* 12 (5), S. 477–485.



- Lee, K. H.; Choi, Y. Y.; Gray, J. R.; Cho, S. H.; Chae, J. H.; Lee, S.; Kim, K. (2006): Neural correlates of superior intelligence: stronger recruitment of posterior parietal cortex. *Neuroimage* 29 (2), S. 578–586.
- Lehrl, S. (1999): Manual zum MWT-B. Balingen: Spitta-Verlag.
- Leung, H. C.; Skudlarski, P.; Gatenby, J. C.; Peterson, B. S.; Gore, J. C. (2000): An event-related functional MRI study of the Stroop color word interference task. *Cerebral Cortex* 10 (6), S. 552–560.
- Liu, X.; Banich, M. T.; Jacobson, B. L.; Tanabe, J. L. (2004): Common and distinct neural substrates of attentional control in an integrated Simon and spatial Stroop task as assessed by event-related fMRI. *Neuroimage* 22 (3), S. 1097–1106.
- MacDonald, A. W.; Cohen, J. D.; Stenger, V. A.; Carter, C. S. (2000): Dissociating the role of the dorsolateral prefrontal and anterior cingulate cortex in cognitive control. *Science* 288 (5472), S. 1835–1838.
- Macmillan, M. (2000): Restoring Phineas Gage: a 150th retrospective. *Journal of the History of the Neurosciences* 9 (1), S. 46–66.
- Metzler, P. (2000): Standardized Link's Probe for the assessment of executive functions (SLP). Frankfurt/Main: Swets Test Services.
- Milham, M. P.; Banich, M. T.; Claus, E. D.; Cohen, N. J. (2003): Practice-related effects demonstrate complementary roles of anterior cingulate and prefrontal cortices in attentional control. *Neuroimage* 18 (2), S. 483–493.

Niemann, H.; Köhler, S.; Sturm, S.; Willmes, K.; Gottland, S.; Saß, C. (1999): Der California Verbal Learning Test (CVLT): Daten zu einer autorisierten deutschen Version. *Zeitschrift für Neuropsychologie* 10 (4), S. 220–221.

Oswald, W. D.; Fleischmann, U. M. (1995): Nürnberger-Alters-Inventar (NAI). Göttingen: Hogrefe.

Owen A. M. (1997): Cognitive planning in humans: neuropsychological, neuroanatomical and neuropharmacological perspectives. *Progress in Neurobiology* 53 (4), S. 431–450.

Pegna, A. J.; Caldara-Schnetzer, A. S.; Perrig, S. H.; Lazeyras, F.; Khateb, A.; Landis, T.; Seeck, M. (2000): Is the right amygdala involved in visuospatial memory? Evidence from MRI volumetric measures. *European Neurology* 47 (3), S. 148–155.

Perfetti, B.; Saggino, A.; Ferretti, A.; Caulo, M.; Romani, G. L.; Onofri, M. (2009): Differential patterns of cortical activation as a function of fluid reasoning complexity. *Human Brain Mapping* 30 (2), S. 497–510.

Prabhakaran, V.; Smith, J. A. L.; Desmond, J. E.; Glover, G. H.; Gabrieli, J. D. E. (1997): Neural substrates of fluid reasoning: an fMRI study of neocortical activation during performance of the Raven's Progressive Matrices Test. *Cognitive Psychology* 33 (1), S. 43–63.

Raven, J.; Raven, J. C.; Court, J. H. (2000): Manual for Raven's Progressive Matrices and Vocabulary Scales (Section 3): Standard Progressive Matrices (including the Parallel and Plus Versions). San Antonio, TX: Harcourt Assessment.

Regard, M.; Strauss, E.; Knapp, P. (1982): Children's production on verbal and non-verbal fluency tasks. *Perceptual and Motor Skills* 55 (3), S. 839–844.

Reitan, R. M. (1971): Trail making test results for normal and brain-damaged children. *Perceptual and Motor Skills* 33 (2), S. 575–581.

Rorden, C. (2010): MRICron. Online verfügbar unter <http://www.mccauslandcenter.sc.edu/mricro/mricron/>.

Rorden, C. (2011): Chris Rorden's Neuropsychology Lab - Teaching. Hg. v. McCausland Center for Brain Imaging. University of South Carolina. Online verfügbar unter <http://www.mccauslandcenter.sc.edu/mricro/mricron/>.

Rorden, C.; Karnath, H. O. (2004): Using human brain lesions to infer function: a relic from a past era in the fMRI age? *Nature Reviews Neuroscience* 5 (10), S. 813–819.

Rorden, C.; Bonilha, L.; Nichols, T. E. (2007a): Rank-order versus mean based statistics for neuroimaging. *Neuroimage* 35 (4), S. 1531–1537.

Rorden, C.; Karnath, H. O.; Bonilha, L. (2007b): Improving lesion-symptom mapping. *Journal of Cognitive Neuroscience* 19 (7), S. 1081–1088.

Rosenberger, L. R.; Zeck, J.; Berl, M. M.; Moore, E. N.; Ritzl, E. K.; Shamim, S. et al. (2009): Interhemispheric and intrahemispheric language reorganization in complex partial epilepsy. *Neurology* 72 (21), S. 1830–1836.

Royall, D. R.; Mahurin, R. K.; Gray, K. (1992): Bedside assessment of executive impairment: the Executive Interview (EXIT). *Journal of the American Geriatrics Society* 40, S. 1221–1226.

Royall, D. R.; Rauch, R.; Romàn, G. C.; Cordes, J. A.; Polk, M. J. (2001): Frontal MRI findings associated with impairment on the Executive Interview (EXIT25). *Experimental Aging Research* 27 (4), S. 293–308.

Sahakian, B. J.; Owen A. M. (1992): Computerized assessment in neuropsychiatry using CANTAB: discussion paper. *Journal of the Royal Society of Medicine* 85 (7), S. 399–402.

Schall, U.; Johnston, P.; Lagopoulos, J.; Jüptner, M.; Jentzen, W.; Thienel, R. et al. (2003): Functional brain maps of Tower of London performance: a positron emission tomography and functional magnetic resonance imaging study. *Neuroimage* 20 (2), S. 1154–1161.

Shallice, T. (1982): Specific impairments of planning. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* 298 (1089), S. 199–209.

Shallice, T.; Burgess, P. W. (1991): Deficits in strategy application following frontal lobe damage in man. In: *Brain* 114 (2), S. 727–741.

Stroop, J. R. (1935): Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology* 18 (6), S. 643–662.

Sürer, F. (2009): Der" Turm von Hanoi" und" Turm von London" auf dem Tablet PC. Untersuchung des Problemlöseverhaltens von gesunden Kontrollpersonen und von Patienten mit umschriebenen Hirnläsionen. Dissertation. Ludwig-Maximilians-Universität, München. Medizinische Fakultät. Online verfügbar unter <http://edoc.ub.uni-muenchen.de/10637/>.

- Ufer, K. (2000): Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome (BADS), Deutsche Version. Göttingen: Hogrefe.
- Unterrainer, J. M.; Rahm, B.; Kaller, C. P.; Ruff, C. C.; Spreer, J.; Krause, B. J. et al. (2004): When planning fails: Individual differences and error-related brain activity in problem solving. *Cerebral Cortex* 14 (12), S. 1390–1397.
- van den Heuvel, O. A.; Groenewegen, H. J.; Barkhof, F.; Lazeron, R. H.C.; van Dyck, R.; Veltman, D. J. (2003): Frontostriatal system in planning complexity: a parametric functional magnetic resonance version of tower of london task. *Neuroimage* 18 (2), S. 367–374.
- Vingerhoets, G.; Deblaere, K.; Backes, W. H.; Achten, E.; Boon, P.; Boon, P. J. et al. (2004): Lessons for neuropsychology from functional MRI in patients with epilepsy. *Epilepsy and Behavior* 5 (1), S. 81–89.
- Wachi, M.; Tomikawa, M.; Fukuda, M.; Kameyama, S.; Kasahara, K.; Sasagawa, M. et al. (2001): Neuropsychological changes after surgical treatment for temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 42 (6), S. 4–8.
- Walton, N. H.; Goodsman, C.; McCarter, R.; Sandeman; Bird, J. M. (1999): An analysis of neuropsychological change scores following selective temporal resection of the non-dominant temporal lobe. *Seizure: European Journal of Epilepsy* 8 (4), S. 241–245.
- Wechsler, D.; Härting, C. (2000): Wechsler-Gedächtnistest - revidierte Fassung: WMS-R; Manual; deutsche Adaptation der revidierten Fassung der Wechsler Memory scale von David Wechsler. Bern: Huber.

Weissman, D. H.; Gopalakrishnan, A.; Hazlett, C. J.; Woldorff, M. G. (2005): Dorsal anterior cingulate cortex resolves conflict from distracting stimuli by boosting attention toward relevant events. *Cerebral Cortex* 15 (2), S. 229–237.

Wernicke, C. (1874): Der aphasische Symptomencomplex: eine psychologische Studie auf anatomischer Basis. Breslau: Cohn & Weigert.

Wildgruber, D.; Kischka, U.; Fassbender, K.; Ettl, T. M. (2000): The Frontal Lobe Score: part II: evaluation of its clinical validity. *Clinical Rehabilitation* 14 (3), S. 272–278.

Wilson, B. A.; Alderman, N.; Burgess, P.; Emslie, H.; Evans, J. J. (1996): Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome (BADS). Bury St. Edmunds: Thames Valley Test Company.

Zanto, T. P.; Rubens, M. T.; Thangavel, A.; Gazzaley, A. (2011): Causal role of the prefrontal cortex in top-down modulation of visual processing and working memory. *Nature Neuroscience* 14 (5), S. 656–661.

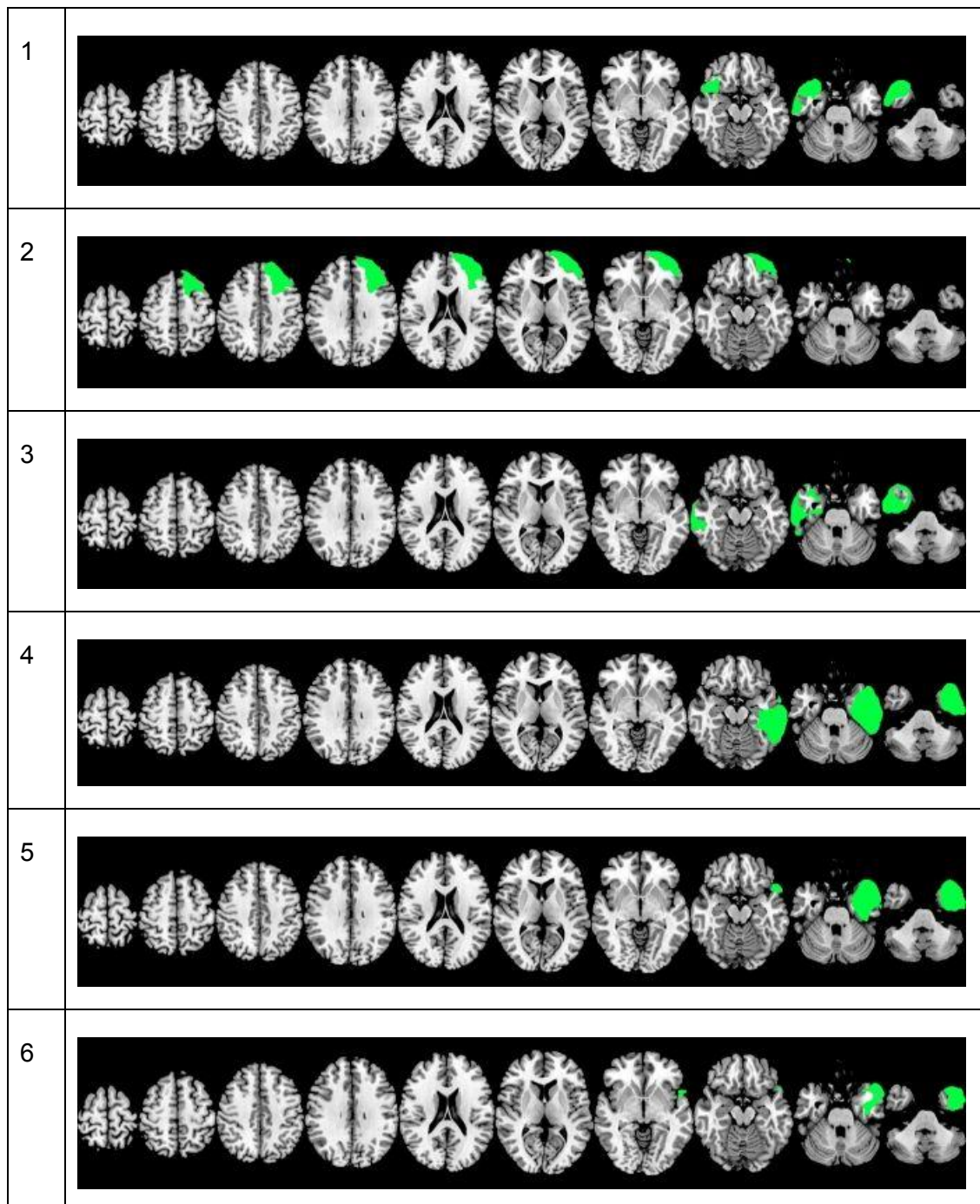
Zimmermann, P.; Fimm, B. (2002): Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP), Version 1.7. Herzogenrath: PsyTest, S. 1–94.

## 8 Anhang

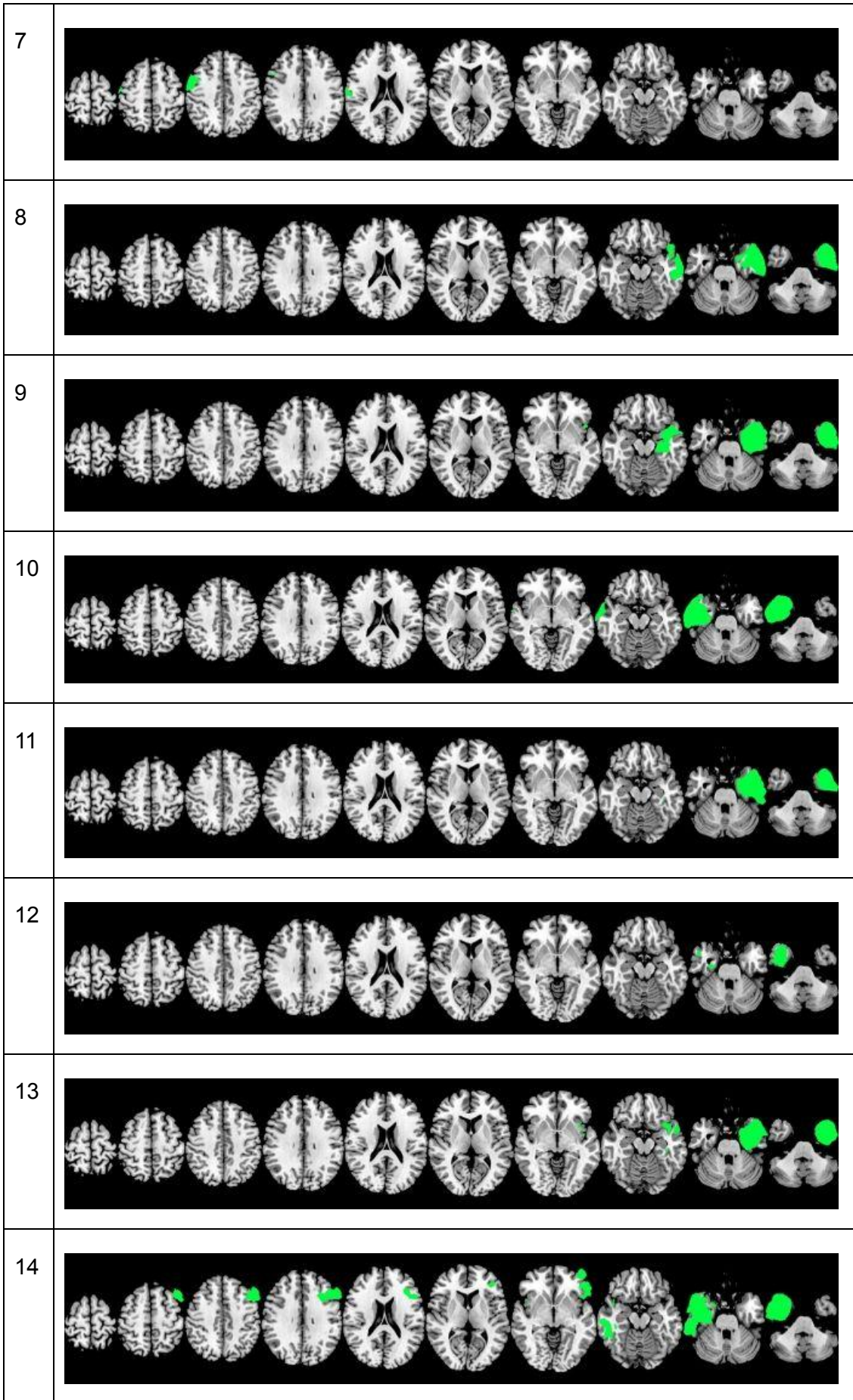
Patient Nummer	Alter (Jahre)	Geschlecht	Jahr der OP	Läsionsort	aktuelle Medikation zum Untersuchungszeitpunkt	Anfallsfreiheit
1	57	w	1999	rechts frontotemporal	Levetiracetam, Carbamazepin	nein
2	44	m	2004	links frontal	Levetiracetam	ja
3	35	m	2005	rechts temporal	Phenytoin	ja
4	39	w	1997	links temporal	Phenobarbital	ja
5	39	m	1998	links temporal	Carbamazepin	ja
6	23	w	2004	links temporal	Levetiracetam	ja
7	31	m	2002	rechts frontal	Carbamazepin	ja
8	56	m	1996	links temporal	Lamotrigin, Phenytoin	ja
9	57	m	1994	links temporal	Carbamazepin	ja
10	56	w	1994	rechts temporal	Levetiracetam, Phenytoin	ja
11	59	w	2006	links temporal	Levetiracetam, Carbamazepin, Brivaracetam	nein
12	43	w	1994	rechts temporal	--	ja
13	49	w	1996	links temporal	--	ja
14	43	m	2003	rechts fronto-temporal	Valproat, Topiramamat	nein
15	42	w	1998	links temporal	Carbamazepin, Gabapentin	nein
16	38	m	1995	rechts frontal	Lacosamid	nein
17	28	m	2000	rechts temporal	--	ja
18	51	w	2000	links temporal	Levetiracetam, Carbamazepin	ja
19	44	m	1996	rechts frontal	--	ja
20	45	w	2006	links frontal	Topiramamat, Phenytoin, Primidon	nein
21	30	w	2002; 2005	links frontal	Levetiracetam, Carbamazepin	ja
22	55	m	1995	links temporal	--	ja

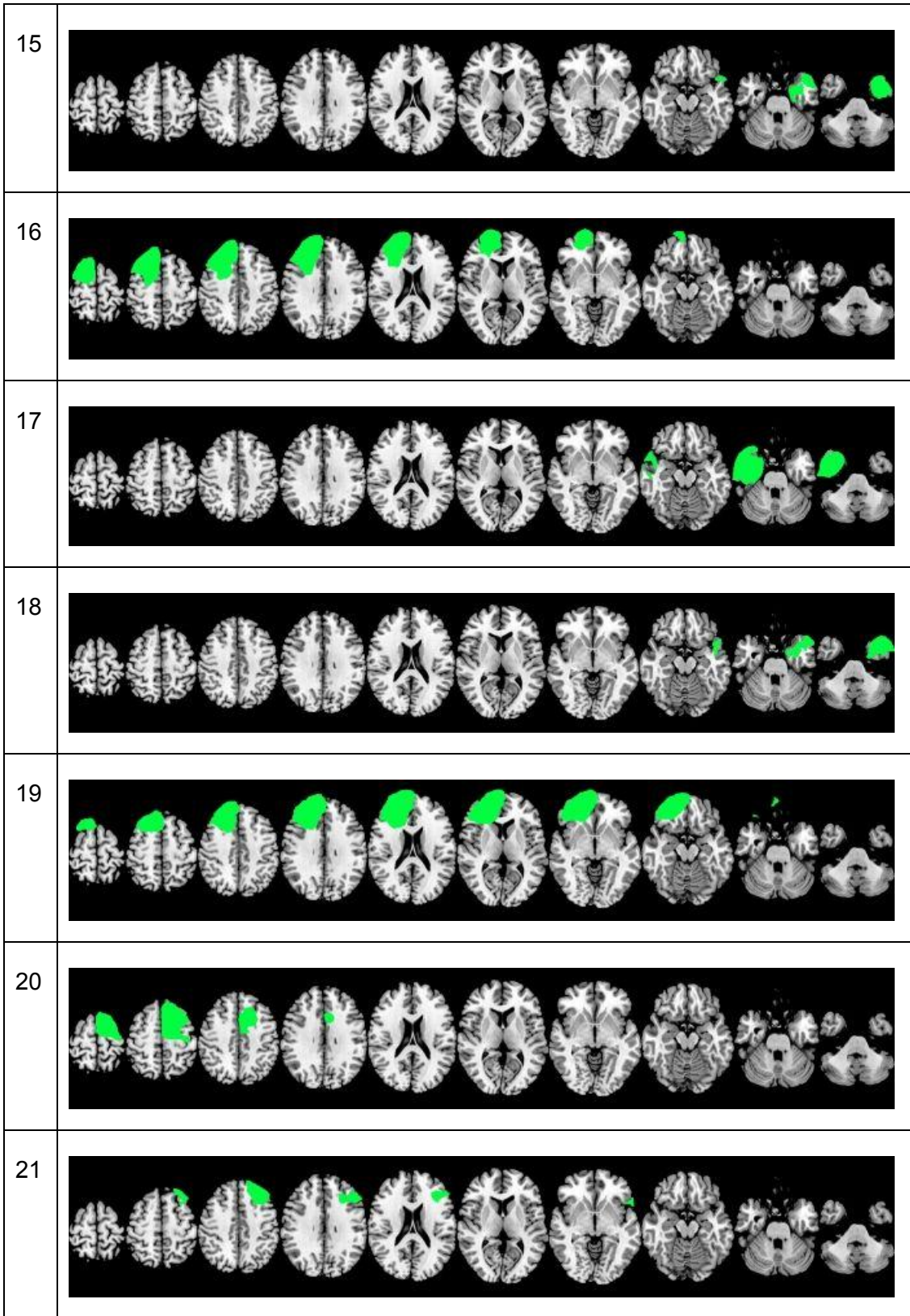
Tabelle 4: Patientendaten zum Untersuchungszeitpunkt

Läsionen der Patienten nach Normalisierung des individuellen Gehirns und Übertrag auf eine Standardhirn; Radiologische Darstellung (rechte Gehirnhälfte auf linker Bildseite und vice versa) und vice versa)









22

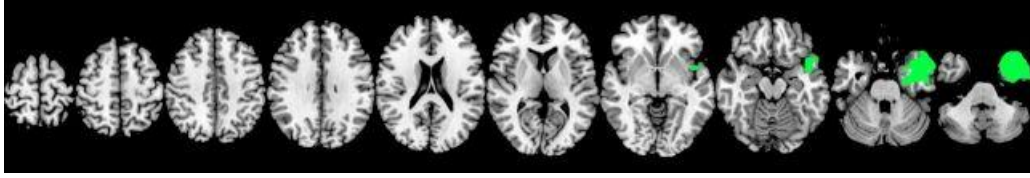


Abbildung 20: Einzelläsionen aller untersuchten Patienten

## 9 Danksagung

Als erstes möchte ich herzlich Herrn Prof. Adrian Danek für die Betreuung dieser Dissertation, für die vielen hilfreichen Ideen und Anregungen sowie die jederzeit gute Kommunikation danken.

Großer Dank geht an Fatma Sürer für die tolle Zusammenarbeit bei der Studienplanung und Datenerhebung. Des Weiteren danke ich Stephanie Ruge, Christina Knels und Elisabeth Wlasich für viele hilfreiche und auch freudige Gespräche sowie Herrn Dr. Joachim Hecht für seine stets mit Engelsgeduld erbrachte technische Hilfe.

Ich bedanke mich bei Herrn Prof. Soheyl Noachtar für die Kontaktherstellung zu Patienten aus der Epilepsieambulanz sowie bei PD Jennifer Linn für Ihre neuroradiologische Expertise und die Hilfe bei Planung und Durchführung der MRT-Diagnostik. Ich danke Herrn Prof. Chris Rorden für die öffentliche Bereitstellung seiner großartigen Software inklusive eines wertvollen Online-Manuals und einige persönliche Tipps.

Ein riesiges Dankeschön geht an meine Familie für ihre unermüdlichen Versuche, meine Motivation zu erhalten und den Rückhalt und die Unterstützung, die sie mir jederzeit geben.

Am allermeisten danke ich meinem Mann Klaus Wiedenmann, der immer für mich da war und ist und mir mit unendlicher Geduld und viel Humor über jede Krise hinweghalf.