

Aus dem Med. Zentrum für Nervenheilkunde
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. Wolfgang H. Oertel

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

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

Titel der Dissertation:

**Identifizierung von eloquenten Kortexarealen der nicht-
dominanten Hemisphäre mittels funktioneller transkranieller
Dopplersonographie: Überprüfung einer mentalen
Rotationsaufgabe und eines Memoryparadigmas**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten
Humanmedizin

dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

Johannes Dorst aus Kassel

Marburg, 2007

Inhaltsverzeichnis

1. <u>Einleitung</u>	4
1.1 Prächirurgische Epilepsiediagnostik	4
1.2 Funktionelle transkranielle Dopplersonographie	8
1.3 Fragestellung und Zielsetzung	12
1.4 Grundlagen der Versuchsauswahl	12
2. <u>Probanden und Methoden</u>	16
2.1 Allgemeines	16
2.2 Probanden	16
2.3 Durchführung	17
2.4 Versuchsdesign	19
2.5 Auswertung	24
2.6 Statistik	27
3. <u>Ergebnisse</u>	28
3.1 Lateralisierung	28
3.1.1 Schlauchfigurenparadigma	28
3.1.2 Memoryparadigma	31
3.1.3 Wortgenerierungsparadigma	32
3.2 Vergleich der drei Paradigmen	34
3.3 Einflussfaktoren	37
4. <u>Diskussion</u>	39
4.1 Lateralisierung	39
4.1.1 Schlauchfigurenparadigma	39
4.1.2 Memoryparadigma	44
4.1.3 Wortgenerierungsparadigma	46
4.2 Vergleich der drei Paradigmen	48
4.3 Einflussfaktoren	51
4.3.1 Alter	51
4.3.2 Ausmaß der Rechtshändigkeit	51
4.3.3 Geschlecht	52

4.4 Praktische Anwendbarkeit der Testparadigmen	54
4.5 Konklusion und Ausblick	55
5. <u>Zusammenfassung</u>	57

„Identifizierung von eloquenten Kortexarealen der nicht-dominanten Hemisphäre mittels funktioneller transkranieller Dopplersonographie: Überprüfung einer mentalen Rotationsaufgabe und eines Memoryparadigmas“

1. Einleitung

1.1 Präoperative Diagnostik bei epilepsiechirurgischen Eingriffen

Ziele der Epilepsiechirurgie

Das Ziel epilepsiechirurgischer Eingriffe ist das Sistieren der Anfälle, seltener werden lediglich eine Reduktion der Anfallsfrequenz oder eine verbesserte Anfallskontrolle angestrebt. Insbesondere Patienten mit Temporallappenepilepsie profitieren häufig von einem chirurgischen Eingriff. Etwa 30-85% aller operierten Patienten bleiben anfallsfrei (Rosenow and Luders 2001). Durch die Operation muss die epileptogene Zone, definiert als das für einen Anfall unentbehrliche Kortexareal (Rosenow and Luders 2001), komplett entfernt oder deafferenziert werden. Gleichzeitig muss die Induktion neurologischer oder neuropsychologischer Defizite vermieden werden.

Voraussetzungen für einen epilepsiechirurgischen Eingriff

Es wird geschätzt, dass etwa 4,5% aller Epilepsiepatienten von einem chirurgischen Eingriff profitieren können (Rosenow and Luders 2001). Es muss eine fokale Epilepsie vorliegen, die pharmakoresistent ist. Zudem müssen die Patienten psychisch stabil sein. Patienten mit einem Fokus in einem funktionstragenden eloquenten Kortex-Areal können in der Regel nur palliativ, zum Beispiel mittels MST (multiple subpiale Transsektionen), operiert werden.

Ziele präoperativer Diagnostik

Neben der Lokalisierung der epileptogenen Zone muss die präoperative Diagnostik auch darauf ausgerichtet sein, die Lage und Ausdehnung von eloquenten Kortexarealen zu bestimmen, um postoperative Leistungsdefizite zu vermeiden. Hierbei ist zu beachten, dass Patienten mit langjähriger Epilepsie gegenüber gesunden Personen eine größere Variabilität hinsichtlich der kortikalen

Lokalisation von Funktionen wie zum Beispiel Sprache und Gedächtnis aufweisen, da der Krankheitsprozess eine zerebrale Umstrukturierung induzieren kann. So finden sich Kortexfunktionen, gerade bei Gehirnverletzungen in jungem Alter (Strauss and Wada 1983) und frühem Beginn der epileptischen Anfälle (Helmstaedter et al. 1997), häufiger in der normalerweise für diese Funktionen subdominanten Hemisphäre lateralisiert. Springer et al. testeten 100 gesunde Rechtshänder und 50 Rechtshänder mit Epilepsie in einer Studie mit funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) hinsichtlich ihrer Sprachlateralisierung und fanden in der Epilepsiegruppe eine größere Variabilität und einen größeren Anteil atypischer Sprachlateralisierungen (78% links, 16% bilateral, 6% rechts) als in der Kontrollgruppe (94% links, 6% bilateral, 0% rechts (Springer et al. 1999)).

Präoperative diagnostische Verfahren

Um einerseits epileptogene Zonen zu identifizieren und andererseits diese von eloquenten Kortexarealen abzugrenzen, werden derzeit vielfältige diagnostische Verfahren wie Anamnese, neurologische Untersuchung, neuropsychologische Tests, Elektroenzephalographie (EEG), Magnetresonanztomographie (MRT) sowie gegebenenfalls Positronenemissionstomographie (PET) und Single-Photon-Emissionscomputertomographie (SPECT) kombiniert eingesetzt. Als Goldstandard für die Lateralisierung von Sprache gilt derzeit der invasive Wada-Test, auch IAP (intracarotid amobarbital procedure) genannt. Bei diesem von Dr. Juhn Wada erstmals 1949 beschriebenen Test (Wada 1997) wird Amobarbital über einen transfemorale Angiographiekatheter in die Arteria carotis interna (ACI) injiziert. Dies führt zum vorübergehenden Ausfall der ipsilateralen Hemisphäre und damit von Sprache und Gedächtnis, soweit auf der injizierten Seite vorhanden. Die Restleistung der anderen Hemisphäre für diese Funktionen (zunächst nur für Sprache, ab 1959 auch für Gedächtnis (Milner et al. 1962)) wird ermittelt und so das postoperative Ergebnis simuliert.

Nachteile des Wada-Tests

Bei der Diskussion der Nachteile des Wada-Tests muss bedacht werden, dass die Durchführung zwischen verschiedenen Epilepsiezentren stark variiert, da es kein einheitliches Protokoll gibt (Acharya and Dinner 1997). Unterschiede bestehen

unter anderem hinsichtlich Auswahl der Patienten, Art, Dosierung und Verabreichungsart des Barbiturates, der Methode zur Bestimmung des Zeitpunkts, wann das Barbiturat wirkt, Abstand der Injektionen bei beidseitiger Testung, Art und zeitlicher Abfolge der Stimuli, Interpretation der Testergebnisse und der Frage, zu welchen Zwecken der Test eingesetzt werden kann und was die Konsequenzen sind (Acharya and Dinner 1997; Simkins-Bullock 2000). Auf Grund dessen sind viele Studien untereinander schwer vergleichbar und liefern zum Teil stark unterschiedliche Ergebnisse bezüglich Reliabilität und Validität. Grundsätzlich handelt es sich beim Wada-Test um ein invasives Verfahren. Die Durchführung ist zeit- und personal-intensiv, nur stationär durchführbar und teuer (Rausch et al. 1993; Knecht et al. 1998a; Knake 2004). Angaben zur Morbidität schwanken zwischen 0% und 5% (Rausch et al. 1993). Es können unter anderem vorbestehende psychiatrische Erkrankungen verschlimmert werden, und es kann in seltenen Fällen zum Atemstillstand kommen, wenn aberrante Gefäßverbindungen zwischen vorderem und hinterem Gehirnkreislauf angiographisch nicht erkannt werden (Rausch and Risinger 1990). Die Erfahrung mit Wada-Tests an Kindern ist nach wie vor gering (Acharya and Dinner 1997). In einer Studie von Hamer et al. an 42 Epilepsiechirurgie-Kandidaten zwischen fünf und zwölf Jahren konnte der Wada-Test bei weniger als zwei Drittel erfolgreich durchgeführt werden. Insbesondere bei jüngeren Kindern, Patienten mit niedrigem IQ und Anfallsherden in der dominanten Hemisphäre musste er abgebrochen werden (Hamer et al. 2000). Während die sprachdominante Hemisphäre bei Erwachsenen in der Regel zuverlässig ermittelt werden kann, ist umstritten, ob auch postoperative Gedächtnisverluste in ausreichendem Maße vorhergesagt werden können. Was die Reliabilität hinsichtlich der Gedächtnisleistung anbelangt, können oben genannte Unterschiede im verwendeten Protokoll zwischen den verschiedenen Zentren das Ergebnis erheblich beeinflussen. Beispielsweise sind die Dosierung des Barbiturates und der Zeitpunkt der Tests wichtige Faktoren für den Anteil richtig und falsch erinnertes Items (Rausch et al. 1993), ebenso spielt bei beidseitiger Testung der Abstand zwischen erster und zweiter Injektion eine Rolle (Grote et al. 1999). Auch unterschiedliche Testverfahren und Bewertungskriterien können zu stark divergierenden Ergebnissen führen. Dodrill und Ojemann verglichen drei verschiedene verbreitete Testverfahren für die Abschätzung des

postoperativen Risikos von verbalen Gedächtnisverlusten miteinander und fanden unter 318 Injektionen, dass nur in 30% der Fälle alle Tests zum gleichen Ergebnis kamen (Dodrill and Ojemann 1997).

Bezüglich der Test-Retest-Reliabilität kamen verschiedene Studien zu unterschiedlichen Ergebnissen. Einige Studien wiesen einen hohen Anteil abweichender Ergebnisse bei einer zweiten Injektion auf (Dinner et al. 1987), andere fanden eine höhere Test-Retest-Reliabilität und argumentierten, dass Wada-Tests meistens nur in problematischen oder unklaren Fällen wiederholt werden würden und die Bedingungen zwischen Test und Retest häufig variierten, was von vornherein eine niedrige Test-Retest-Reliabilität erwarten ließe (McGlone and MacDonald 1989). Auf Grund des knappen Zeitrahmens ist keine umfangreiche Testung möglich, was die Reliabilität grundsätzlich einschränkt. Auch die Validität des Wadatests wird häufig angezweifelt. Der Wada-Test hat eine geringe räumliche Auflösung, da das gesamte Stromgebiet der ACI einer Seite anästhesiert wird. Dies hat zur Folge, dass weite Kortextbereiche und damit neben der zu testenden auch verschiedene andere Gehirnfunktionen berührt werden. Als Konsequenz dessen kann ein schlechtes Abschneiden im Test verschiedene Ursachen haben: Einige Patienten sind nicht in der Lage, die für die Aufgaben notwendige Aufmerksamkeit aufzubringen, vor allem bei sedativer epileptischer Medikation (Rausch and Risinger 1990), teilweise stört auch eine medikamentös induzierte Verwirrtheit des Patienten die Testung (Acharya and Dinner 1997).

Insbesondere die Abschätzung postoperativer Defizite nicht-sprachlicher Funktionen gestaltet sich mit dem Wada-Test schwierig. So zeigen mehrere Studien beispielsweise, dass es bei der Vorhersage von postoperativen nicht-verbalen Gedächtnisdefiziten einen hohen Anteil falsch-positiver Ergebnisse gibt (Novelly and Williamson 1989; Loring et al. 1990a). Funktionen, die hauptsächlich der rechten Gehirnhemisphäre zugeordnet werden, wie beispielsweise visuell-räumliches Denken, werden zurzeit mit dem Wada-Test nicht erfasst.

Auf Grund dieser Nachteile des Wada-Tests wird zunehmend nach alternativen, nicht-invasiven Verfahren gesucht, um den Wada-Test zu ersetzen oder zu ergänzen. In den letzten Jahren ist zu diesem Zweck neben fMRT auch die funktionelle transkranielle Dopplersonographie (fTCD) eingesetzt worden.

1.2 Funktionelle transkraniale Dopplersonographie

Funktionsweise

Funktionelle transkraniale Dopplersonographie (fTCD) erlaubt die Beurteilung der neuronalen Aktivierung bestimmter Hirnregionen durch die Messung von Veränderungen der Blutflussgeschwindigkeiten (cerebral blood flow velocity, CBFV) in den basalen Hirnarterien. Die Funktionsweise beruht auf dem Prinzip der neuro-vaskulären Kopplung (metabolische Kopplung), das heißt dem Zusammenhang zwischen neuronaler Aktivierung und zerebraler Durchblutung (Risberg 1986). Bei diesem Prozess wird die Gehirndurchblutung den metabolischen Anforderungen angepasst, vermittelt durch lokale chemische Prozesse, unter anderem dem erhöhten Anfall von Kohlendioxid und anderen vasoaktiven Substanzen (Aaslid et al. 1989). Zwei bis fünf Sekunden nach neuronaler Aktivierung kann eine Dilatation der versorgenden Arteriolen beobachtet werden. Dies hat eine Steigerung des regionalen Blutflusses zur Folge und eine Erhöhung der Blutflussgeschwindigkeit in den zuführenden großen basalen Hirnarterien, da deren Durchmesser während der Blutflussregulation nahezu konstant bleibt (Giller et al. 1993). So beobachtete Aaslid eine Erhöhung der Blutflussgeschwindigkeit um 16,4% in der Arteria cerebri posterior (ACP) 4,6 Sekunden nach Darbietung eines Lichtreizes (Aaslid 1987). Die Messung von Veränderungen der Blutflussgeschwindigkeit ist mittels transkranieller Dopplersonographie (TCD) möglich. Hierbei wird der Dopplereffekt ausgenutzt, der erstmals 1842 von Christian Doppler beschrieben wurde. Die Frequenzen von Licht- und Schallwellen verändern sich, wenn sich Sender und Empfänger relativ zueinander bewegen (Doppler 1842). Im Falle der funktionellen transkraniellen Dopplersonographie bewegen sich die korpuskulären Bestandteile des Blutes relativ zur Ultraschallsonde und verändern somit in Abhängigkeit von der CBFV die Ultraschallfrequenz. Das Ausmaß der Frequenzänderung ist von der relativen Geschwindigkeit zwischen Sender und Empfänger sowie der Schallgeschwindigkeit abhängig.

Die Blutflussgeschwindigkeit kann auf dieser Grundlage berechnet werden mit der Formel:

$$v = [c \times \Delta f] / [(2 \times \cos \alpha \times f (em))]$$

v = Blutflussgeschwindigkeit

c = Schallgeschwindigkeit

Δf = Unterschied zwischen empfangener und gesendeter Frequenz (Dopplerfrequenzveränderung)

α = Winkel zwischen Senkrechte durch Ultraschallsonde (Richtung der gesendeten Schallwellen) und Richtung des Blutflusses

f (em) = Frequenz der gesendeten Schallwellen

Durch die Messung von relativen CBFV-Veränderungen über die Zeit zwischen Aktivierungs- und Ruhephasen wird eine Unabhängigkeit vom Schallwinkel α und dem Durchmesser der geschallten Arterien erzielt (Deppe et al. 1997). Mittels FFT (Fast Fourier Transformation) werden die dreidimensionalen Dopplerdaten zweidimensional in Form einer Hüllkurve präsentiert. Dabei werden die Zeit auf der x-Achse, die Geschwindigkeit auf der y-Achse und die Intensität des Signals durch eine Farbcodierung dargestellt (Stroobant and Vingerhoets 2000). Da Ultraschall nur sehr schlecht Knochen penetriert, ist die Durchführbarkeit von fTCD an ein "temporales Schallfenster" gebunden, das heißt an eine Stelle im Os temporale, wo der Knochen ausreichend dünn ist und von den 2 MHz-Ultraschallwellen durchdrungen werden kann. Dieses ist bei der Mehrzahl der Menschen vorhanden. Es können die drei basalen Hirnarterien (Arteria cerebri anterior, media und posterior) untersucht werden. In der vorliegenden Studie wurde die Arteria cerebri media (ACM) beidseits insoniert, welche etwa drei Viertel der gesamten Hemisphäre versorgt (Zwan and Hillen 1991). Die einzelnen Arterien können durch die Schallkopfrichtung, die Eindringtiefe und die Richtung des Blutflusses identifiziert werden (McCartney et al. 1997). Funktionelle transkranielle Dopplersonographie ist bereits zur Untersuchung von Blutflussveränderungen während der Ausübung verschiedener Kortexfunktionen eingesetzt worden, wie zum Beispiel visuelle Wahrnehmung (Aaslid 1987; Conrad and Klingelhofer 1989; Njemanze et al. 1992; Silvestrini et al. 1994; Sturzenegger et al. 1996; Vingerhoets and Stroobant 1999b), Sprache (Droste et al. 1989a; Markus and Boland 1992; Hartje et al. 1994; Silvestrini et al. 1994; Rihs et al. 1995; Knecht et al. 1996; Knecht et al. 1998a; Knecht et al. 1998b; Vingerhoets and Stroobant 1999b; Rihs et al. 1999; Knecht et al. 2000a; Knecht et

al. 2000b; Drager and Knecht 2002; Knake et al. 2003; Bulla-Hellwig et al. 2005), Gedächtnis (Cupini et al. 1996), Aufmerksamkeit (Fox and Raichle 1986; Schnittger et al. 1996; Knecht et al. 1997; Floel et al. 2001; Floel et al. 2002; Floel et al. 2005), Rechnen (Droste et al. 1989a; Kelley et al. 1992; Vingerhoets and Stroobant 2002), räumliches Denken (Droste et al. 1989a; Kelley et al. 1993; Hartje et al. 1994; Cupini et al. 1996; Vingerhoets and Stroobant 1999b; Bulla-Hellwig et al. 2005), Motorik (Bishop et al. 1986; Gomez et al. 1990; Sitzer et al. 1994; Matteis et al. 2001), Musikwahrnehmung (Matteis et al. 1997; Vollmer-Haase et al. 1998; Evers et al. 1999), Verarbeitung von Emotionen (Rihs et al. 1995; Troisi et al. 1999; Rihs et al. 1999) und komplexere kognitive Aufgaben wie Spielen eines Videospiele (Kelley et al. 1992; Vingerhoets and Stroobant 1999b).

Da die Blutflussveränderungen kontinuierlich seitenvergleichend gemessen werden, kann fTCD unter anderem dazu verwendet werden zu bestimmen, ob bei Beanspruchung verschiedener Kortextfunktionen vornehmlich die rechte oder die linke Hemisphäre aktiviert wird.

Vor- und Nachteile von fTCD

Bei fTCD handelt es sich um eine nicht-invasive Methode, die keine Strahlenbelastung und keine bekannten Nebenwirkungen mit sich bringt. Durch die kontinuierliche Messung von CBFV-Veränderungen ergibt sich eine hohe zeitliche Auflösung, so dass Charakteristika der Strompulscurve im Zusammenhang mit bestimmten Ereignissen des Versuchs interpretiert werden können. Im Gegensatz zu fMRT können auch Patienten mit Metallimplantaten und Herzschrittmachern, Klaustrophobie oder Adipositas per magna untersucht werden (Knecht et al. 1998a; Karnath and Thier 2002). Die Untersuchung ist einfach und schnell durchführbar, bei Bedarf auch ambulant. Es ist nur ein Untersucher notwendig, Geräte können leicht transportiert werden, und das Verfahren ist kostengünstig. Benötigte Geräte sind in den meisten Neurologischen Abteilungen verfügbar. Die Untersuchung wird von den Patienten in der Regel gut toleriert (Knake et al. 2003) und ist daher häufig auch dann anwendbar, wenn andere Methoden wie zum Beispiel fMRT auf Grund eingeschränkter Kooperation der Patienten nicht durchführbar sind. Bei unklaren Ergebnissen oder zwecks Nachuntersuchungen kann die Messung problemlos wiederholt werden (Knake et

al. 2003). Moderate Bewegungen der Patienten gefährden im Gegensatz zu fMRT die Messung nicht (Knecht et al. 1998a). Auch Kinder (Lohmann et al. 2005), Personen mit fremden Muttersprachen oder niedrigem IQ und Patienten, die mehrere dieser Merkmale aufweisen (Knake et al. 2003), können untersucht werden. So gelang es zum Beispiel Knake et al., ein 9-jähriges Mädchen mit türkischer Muttersprache und einem IQ von 58 sowie einen Patienten mit einem IQ von 39 erfolgreich zu untersuchen (Knake et al. 2003). Funktionelle transkranielle Dopplersonographie ist eine voll-automatische, objektive Methode, daher müssen keine veränderlichen statistischen Schwellenwerte definiert werden (Knecht et al. 1998b).

Wie bisherige Studien gezeigt haben, ist das Verfahren hinsichtlich der Sprachlateralisierung reliabel: Insbesondere zeigte sich eine hohe Test-Retest-Reliabilität sowohl für die absolute CBFV-Erhöhung (Baumgartner et al. 1994) als auch für die Lateralisierungsindizes (Knecht et al. 1998b) bei gleichem Untersucher. Knecht et al. testeten zum Beispiel zehn Patienten jeweils zweimal im Abstand von einem Tag bis über einem Jahr und erhielten hoch korrelierte Ergebnisse ($R=0,95$, $p<0,0001$), wobei die Abstände der Untersuchungen keinen signifikanten Einfluss nahmen ($R=0,11$, $p=0,78$ (Knecht et al. 1998b)). Studien zeigten keine Habituations- oder Lerneffekte bei einem zeitlich abgesetzten Retest (Knecht et al. 1998b) oder innerhalb des Verlaufs eines Paradigmas (Droste et al. 1989a).

Der größte Nachteil gegenüber anderen funktionellen bildgebenden Verfahren wie PET und fMRT besteht in der geringen räumlichen Auflösung. Das Ergebnis spiegelt die neuronalen Aktivierungen aller von der beschallten Hirnarterie versorgten Kortexgebiete wider (Hartje et al. 1994), wodurch die genaue Lokalisation einzelner Hirnfunktionen nicht möglich ist. Im Gegensatz zum Wada-Test handelt es sich bei fTCD um kein „Läsionsmodell“. Deshalb besteht wie bei anderen funktionellen Bildgebungen die Gefahr, dass für bestimmte Kortexfunktionen relevante Gehirnareale durch das Paradigma nicht ausreichend angesprochen werden. Auf der anderen Seite bedeutet die Aktivierung einer Gehirnregion während eines Paradigmas nicht zwangsläufig, dass dieses Areal für die entsprechende Kortexfunktion essenziell ist. Die Untersuchung ist, wie bereits erwähnt, an die Existenz eines temporalen Schallfensters gebunden.

1.3 Fragestellung und Zielsetzung

In den letzten Jahren zeigte sich, dass die Funktion der Sprache zuverlässig mit fTCD korrekt lateralisiert werden kann (Knecht et al. 1998a; Rihs et al. 1999; Knake et al. 2003). Auf der anderen Seite ist bisher jedoch kein Paradigma gefunden worden, welches in ausreichendem Maße zur nicht-sprachdominanten Hemisphäre lateralisiert, sodass eloquente Kortextareale dieser Gehirnhälfte mittels fTCD identifiziert werden können. Ziel dieser Arbeit war es, ein solches Paradigma zu entwickeln und zu testen.

Wissend um die oben beschriebenen Nachteile des Wadatests (s. 1.1), ist der praktische Hintergrund, ein nicht-invasives Verfahren zu erhalten, mit dem eine präoperative Risikoabschätzung eines postoperativen Defizits rechts-hemisphärischer Funktionen möglich ist. Besonderes Augenmerk wurde hierbei auf die Auswahl der Paradigmen und die verschiedenen Parameter der Durchführung gelegt, um Anhaltspunkte dafür zu gewinnen, welche Charakteristiken die Lateralisierung nach links oder rechts beeinflussen können und warum bisherige Studien (Hartje et al. 1994; Vingerhoets and Stroobant 1999b; Serrati et al. 2000; Bulla-Hellwig et al. 2005) trotz Verwendung von Paradigmen, die auf rechts-dominant vermuteten Gehirnfunktionen beruhen, keine überzeugende Lateralisierung nach rechts finden konnten.

1.4 Grundlagen der Versuchsauswahl

Funktionen, welche zur nicht-dominanten Hemisphäre lateralisieren, haben sich bisher als schwächer lateralisiert dargestellt als Sprache (s. 4.1.1 und 4.1.2). Auf Grund der geringen räumlichen Auflösung von fTCD muss ein Paradigma der Anforderung genügen, dass die getesteten Kortextfunktionen möglichst isoliert angesprochen werden. Es ist wichtig, dass linksdominante Kortextfunktionen, wie zum Beispiel Sprache, während der Versuchsdurchführung so weit wie möglich unterdrückt werden, damit die Sensitivität von fTCD groß genug ist, um die vermuteten relativ schwachen Lateralisierungen zur nicht-sprachdominanten Hemisphäre festzustellen. Die in dieser Studie verwendeten Paradigmen basierten dementsprechend auf Kortextfunktionen, welche nach bestehenden

Studienergebnissen vorwiegend die nicht-sprachdominante Hemisphäre aktivieren: visuell-räumliches Denken (Deutsch et al. 1988) im "Schlauchfigurenparadigma" und non-verbales Gedächtnis (Floel et al. 2004) im "Memory-Paradigma". Ein bewährtes "Wortgenerierungsparadigma" diente als Kontrollparadigma.

Schlauchfigurenparadigma

Zur Lateralisierung von visuell-räumlichem Denken wurde eine mentale Rotationsaufgabe gewählt: Zwei identische Schlauchfiguren wurden jeweils auf einem Bild von vorn und auf einem zweiten aus einer anderen Perspektive gezeigt, welche vom Probanden ermittelt werden sollte (Abb.1).

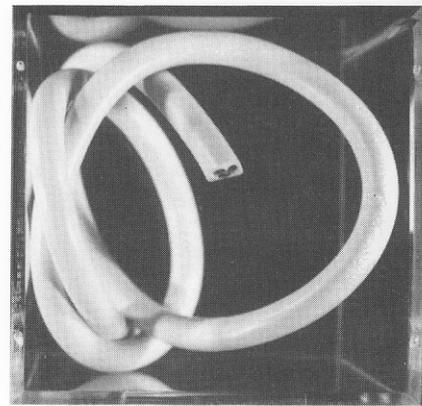
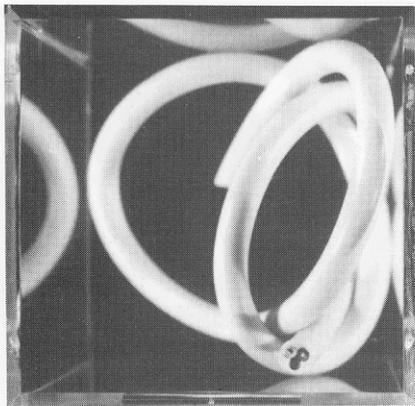


Abb. 1: Beispiel für ein Schlauchfigurenpar; das rechte Foto zeigt die Figur von hinten

Die dabei erforderliche kognitive Leistung beinhaltet eine drei-dimensionale Vorstellung des zwei-dimensional dargestellten Objekts, seine anschließende geistige Drehung und den Vergleich des erhaltenen neuen Bildes mit dem Ausgangsfoto. Studien zeigen, dass während einer mentalen Rotationsaufgabe die frontalen Augenfelder, der obere Scheitellappen und Areale des mittleren Temporallappens (MT/V5) aktiviert werden (Cohen et al. 1996), also Kortexareale, die weitgehend von der Arteria cerebri media (ACM) versorgt werden. Für mentale Rotationsaufgaben fand die Mehrzahl bisheriger Studien mit verschiedenen Verfahren (fMRT, PET und andere) eine rechtsseitige Lateralisierung (Corballis and McLaren 1984; Papanicolaou et al. 1987; Deutsch et al. 1988; Farah and Hammond 1988; Corballis and Sergent 1989b; Osmon et al. 1998; Harris et al. 2000; Siegel-Hinson and McKeever 2002; Johnson et al. 2002),

obwohl einige Studien keine Lateralisierung (Peronnet and Farah 1989; Voyer et al. 1995; Cohen et al. 1996; Kosslyn et al. 1998; Richter et al. 2000) oder auch vereinzelt gar linksseitige Lateralisierungen (Fischer and Pellegrino 1988; Corballis and Sergent 1989a) zeigten. Vergleicht man die verschiedenen Studien miteinander, fallen Unterschiede hinsichtlich mehrerer Parameter des Versuchsdesigns auf, insbesondere Ausmaß der Händigkeit der Probanden, Anzahl der Durchgänge innerhalb eines Paradigmas, Dauer der Ruhe- und Aktivierungsphasen und Verbalisierbarkeit der Stimuli (s. 4.1.1), welche die hohe Variabilität der Ergebnisse erklären könnten. Durch Verwendung von ausschließlich starken Rechtshändern als Probanden, einer hohen Anzahl von Durchgängen, ausreichend langen Ruhephasen und schwer verbalisierbaren Stimuli wurde versucht, in der vorliegenden Studie homogenere Ergebnisse mit einer höheren Validität zu erreichen (s. 2.3 und 2.4).

Memoryparadigma

Ähnlich dem bekannten Gesellschaftsspiel sollten unter 50 Karten Paare mit gleichen Symbolen in Form von abstrakten Figuren erinnert werden. Dabei sollte das non-verbale Gedächtnis aktiviert werden. Der mesiale Temporallappen ist hierbei für deklarative Gedächtnisprozesse essentiell, das heißt für das Einspeichern und Abrufen neuer Fakten und Ereignisse, welche bewusst erinnert werden (Squire and Knowlton 2000). Die hierfür wichtigsten Regionen sind Hippocampus, parahippocampale Rindenregionen sowie präfrontaler Kortex (Squire and Knowlton 2000). Dementsprechend haben Studien gezeigt, dass Patienten eine Verschlechterung von solchen Gedächtnisprozessen erleiden können, wenn sie sich einer anterioren Temporallappenresektion unterziehen (Chelune 1995). Andere Studien legen nahe, dass verbales Gedächtnis hauptsächlich in der linken Hemisphäre lokalisiert ist, das in diesem Paradigma angesprochene non-verbale Gedächtnis vorwiegend in der rechten Hemisphäre (Floel et al. 2004).

Wortgenerierungsparadigma

Bei der Lateralisierung der Sprachfunktion hat sich fTCD bereits bewährt und zeigte eine hohe Übereinstimmung mit anderen Verfahren wie dem Wada-Test (Knake et al. 2003) und fMRT (Deppe et al. 2000). Während des Wortgenerierungsparadigmas sollen sich die Probanden zu einem vorgegebenen Anfangsbuchstaben möglichst viele Wörter ausdenken. Obgleich einzelne Teilleistungen der Sprache nur schwer bestimmten Kortex-Arealen zugeordnet werden können, gilt es als sicher, dass Sprache bei der Mehrzahl der Personen vorwiegend eine Funktion der linken Hemisphäre ist, wie Studien mittels funktioneller Bildgebung und Wada-Test zeigen (s. 4.1.3). Die ACM versorgt wichtige sprachrelevante Kortexareale, unter anderem das Broca- und das Wernicke-Sprachareal. Das Wortgenerierungsparadigma diente in der vorliegenden Studie als Kontroll-Paradigma. Bei Linkslateralisierung der rechtshändigen Probanden im Wortgenerierungsparadigma besteht eine hohe Wahrscheinlichkeit, dass auch die anderen Kortexfunktionen typisch lateralisiert sind, während bei Rechtslateralisierern im Wortgenerierungsparadigma eine höhere Wahrscheinlichkeit besteht, dass auch andere Kortexfunktionen atypisch lateralisiert sind (Annett and Alexander 1996). Dieser Überlegung folgend wurden Probanden, die im Wortgenerierungsparadigma nach rechts lateralisierten, von der Auswertung der anderen beiden Paradigmen ausgenommen, da die typische Lateralisierung der Funktionen untersucht werden sollte. Zudem wurden mit dem Wortgenerierungsparadigma schwere systematische Fehler der Methodik überprüft, indem die erhaltene Verteilung von Links- und Rechtslateralisierern mit Literaturangaben verglichen wurde.

2. Probanden und Methoden

2.1 Allgemeines

Die Studie fand in der Klinik für Neurologie der Philipps-Universität Marburg statt. Die Probanden wurden aus dem persönlichen Umfeld der Untersucher rekrutiert und erhielten keine finanziellen Zuwendungen. Alle Probanden gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Studie, die von der Ethikkommission der Philipps-Universität Marburg geprüft und zugelassen wurde.

2.2 Probanden

Es wurde eine Stichprobenzahl zwischen 30 und 40 Probanden gewählt, weil diese eine qualitative Bewertung der Verteilung der Lateralitätsindizes ermöglichte, zum Beispiel zur Mittelwerts- und Varianzschätzung, aber andererseits auch die Probanden in einem überschaubaren Zeitraum rekrutiert werden konnten.

Einschlusskriterien

Alle Probanden waren mindestens 18 Jahre alt und starke Rechtshänder, ermittelt mit dem Edinburgh-Händigkeitindex (Oldfield 1971). Nur Personen mit einem Lateralitätsquotienten (LQ) ≥ 90 wurden in die Studie eingeschlossen, zusätzlich musste die Schreib- und Malhand rechts sein. Dies geschah auf Grund des Anspruchs der Studie, nach Möglichkeit Probanden mit typischer Verteilung der Kortexfunktionen Sprache, Gedächtnis und visuell-räumliches Denken zu testen. Weiterhin mussten alle Probanden ein temporales Schallfenster aufweisen, um den Schädelknochen sonographisch durchdringen zu können. Die kognitiven Fähigkeiten der Probanden mussten ausreichend sein, um die Aufgabenstellungen zu verstehen.

Ausschlusskriterien

Als Ausschlusskriterien galten degenerative neurologische Erkrankungen (zum Beispiel Amyotrophe Lateralsklerose), weitere Erkrankungen des zentralen Nervensystems (zum Beispiel durchgemachter Schlaganfall oder Tumoren) und intrakranielle Gefäßanomalien (zum Beispiel Gefäßaneurysmen), da bei Personen mit Gehirnläsionen eine höhere Wahrscheinlichkeit für atypische Lateralisierungen besteht (Rasmussen and Milner 1977).

Ausgeschlossen wurden auch Personen mit schweren psychiatrischen Erkrankungen in den letzten sechs Monaten und solche, bei denen es Hinweise auf das Vorliegen einer geistigen Behinderung oder Sprachbehinderung gab.

2.3 Durchführung

Zunächst wurden alle Einzelheiten der Versuche erklärt und eventuell bestehende Unklarheiten seitens der Probanden besprochen. Zu jedem Paradigma wurden Probedurchläufe durchgeführt, bis das Verständnis gesichert war. Zur Reduzierung von Artefakten durch Angst oder Aufregung wurden die Probanden instruiert, sich bei ruhiger und gleichmäßiger Atmung zu entspannen. Studien haben belegt, dass Angst die Blutflussgeschwindigkeit beeinflussen kann (Gur et al. 1988; Silvestrini et al. 1994). Aus dem gleichen Grund wurden die Ziele der Studie grob skizziert, ohne darauf einzugehen, welche Versuche gemäß Hypothese zu welcher Hemisphäre lateralisierten.

Abstinenz der Probanden von Nikotin oder Koffein wurde nicht vorausgesetzt, und die Versuche wurden zu unterschiedlichen Tageszeiten durchgeführt (frühester Zeitpunkt 8 Uhr, spätester 21 Uhr). Zwar ist belegt worden, dass diese Einflussgrößen die Gehirndurchblutung geringgradig beeinflussen können (Kodaira et al. 1993; Ameriso et al. 1994), es wurde aber gezeigt, dass sie die Reliabilität von Lateralisierungen in der fTCD nicht gefährden, da es sich um bilaterale Effekte handelt, die durch die Berechnung des Lateralitätsindex (s. 2.5) eliminiert werden (Knecht et al. 1998b).

Die Blutflussgeschwindigkeiten beider ACM wurden gleichzeitig und kontinuierlich mittels eines TCD-Gerätes (Pinoer, EME, Medilab, Würzburg,

Germany) und zweier 2 MHz-Ultraschallsonden in einer Tiefe von 50-54 mm gemessen (Abb.2).

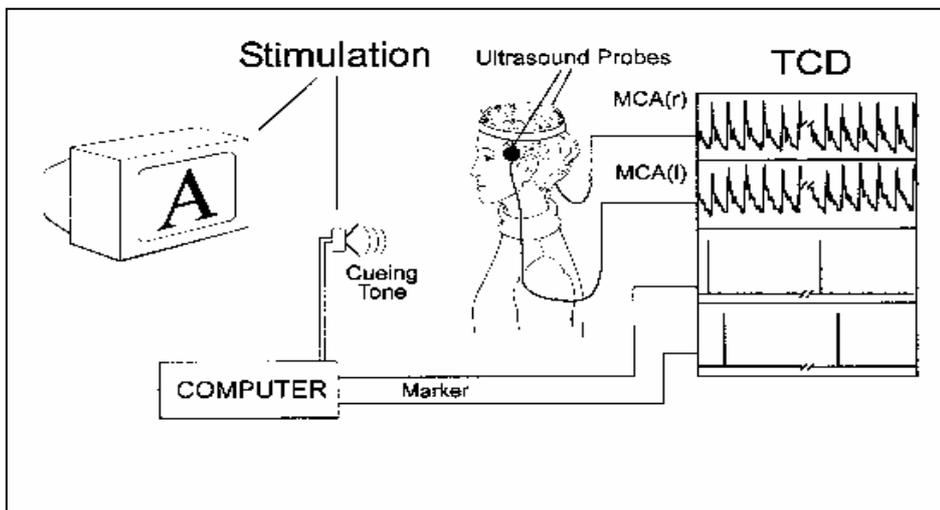


Abb. 2: Funktionelle transkranielle Dopplersonographie: Versuchsaufbau (nach Knecht et al. 1998a)

Nach Identifizierung der korrekten Arterie (Ringelstein et al. 1990) wurden die Winkel der Sonden zum Kopf des Probanden so lang verändert, bis beidseits ein Signal mit stabiler Strompulskurve des M1-Abschnitts der ACM erhalten wurde. Die Sonden wurden beidseits am Schläfenbereich der Probanden mittels einer individuell verstellbaren Hutfixation (Spencer-Fixation) befestigt. Die Zuordnung der rechten beziehungsweise linken Sonde zu den Aufzeichnungskanälen 1 und 2 wurde für jeden Probanden und jedes einzelne Paradigma ausgelost, um eine Blindung des Auswerters zu gewährleisten. Die Probanden saßen während der Messung in einem bequemen Sessel vor einem Computerbildschirm und führten die verschiedenen Versuche durch. Der Raum war ruhig bei konstanter schwacher Beleuchtung, um visuelle oder auditorische Distraktoren zu minimieren. Die Probanden wurden instruiert, sich während des Versuchs möglichst wenig zu bewegen und außer in der Compliancephase des Wortgenerierungsparadigmas nicht zu sprechen, um entsprechende Verfälschungen der Messung zu vermeiden. Es hat sich gezeigt, dass sowohl die beim Sprechen ausgesandten Schallwellen des Probanden als auch die Änderungen der intrathorakalen Drücke Artefakte hervorrufen können (Diehl et al. 1990; Silvestrini et al. 1994). Der Versuchsleiter protokollierte während der Durchführung der Paradigmen Störfaktoren wie

beispielsweise Husten oder Niesen der Probanden, um diese Ereignisse in der Auswertung berücksichtigen zu können.

Während der Versuche wurden seitens des Versuchsleiters keinerlei Instruktionen mehr gegeben, um den Probanden nicht abzulenken.

Der Computer, mit dem die Probanden die Versuche durchführten, wurde mit dem Dopplersignal-Aufzeichnungscomputer synchronisiert, indem gleichzeitig mit dem Signalton zur Aktivierungsphase (s. 2.4) jeweils ein Trigger-Signal gesendet wurde. Der Aufzeichnungscomputer zeichnete während der Versuche kontinuierlich Hüllkurven mit den Veränderungen der Blutflussgeschwindigkeiten beider Seiten auf.

2.4 Versuchsdesign

Allgemeines

Alle drei Paradigmen wurden jeweils hintereinander an einem Termin durchgeführt. Zur Kontrolle von Habituationseffekten wurde die Versuchsreihenfolge für jeden Probanden ausgelost, wobei alle möglichen Kombinationen innerhalb der Studie gleich oft vorkamen. Die Untersuchung folgte somit einem vollständigen einfaktoriellen Versuchsplan mit einem vollständig permutierten, dreistufigen Messwiederholungsfaktor (Paradigmenabfolge).

Vingerhoets und Stroobant (1999) fanden in einer Studie mit 13 verschiedenen Paradigmen einen Habituationseffekt in dem Sinne, dass sowohl die Blutflussgeschwindigkeit insgesamt als auch der Blutflussgeschwindigkeitsanstieg zwischen Aktivierungs- und Ruhephasen bei den späteren Paradigmen zunehmend geringer wurden (Vingerhoets and Stroobant 1999a). Letzterer Effekt zeigte sich schon ab dem sechsten Paradigma beziehungsweise nach 24 Minuten gemäß dem dort verwendeten Studiendesign, verursacht vor allem durch einen geringeren Blutflussgeschwindigkeitsanstieg in der rechten ACM.

Ein deutliches Nachlassen der Motivation wurde in der vorliegenden Studie durch Nachfragen bei den Probanden zwischen den einzelnen Paradigmen und durch Kontrolle der Leistungen bei den verschiedenen Aufgaben weitgehend ausgeschlossen.

Jedes Paradigma dauerte etwa 20 Minuten. Zwischen den einzelnen Paradigmen wurden jeweils kurze Pausen von etwa zehn Minuten eingelegt. Insgesamt dauerte der Versuch einschließlich Aufbau der Geräte und Aufsuchen beider ACM etwa zwei Stunden.

Jedes der drei Paradigmen bestand aus 20 Durchgängen. Jeder Durchgang dauerte 60s und bestand aus einer Ruhe- und einer Aktivierungsphase. Die Ruhephase dauerte 32,5s, die Aktivierungsphase 27,5s (Abb. 3 und 5). Die gemessene CBFV der Aktivierungsphase wurde auf die Durchblutung der Ruhephase als Vergleichsbasis bezogen. Durch den relativ langen Zeitrahmen der Ruhephase wurde sichergestellt, dass die Probanden genug Zeit hatten, ihr Basis-Durchblutungsniveau nach Ausübung der jeweiligen Aufgaben in jedem Durchgang wieder zu erreichen. Nach Abschluss einer kognitiven Aufgabe dauert es abhängig vom Paradigma 6s-33s, bis die Blutflussgeschwindigkeit wieder auf das Ausgangsniveau abgesunken ist (Harders et al. 1989; Droste et al. 1989b).

Die Probanden wurden instruiert, sich während der Ruhephase zu entspannen und "an nichts" zu denken, so gut dies möglich ist. Hatten die Probanden Schwierigkeiten damit, sollten sie sich ein "rauschendes Meer" vorstellen. Während der Ruhephase sollten die Probanden die Augen schließen, da Vortests mit anschließender Befragung der Probanden ergaben, dass es den meisten Personen auf diese Art leichter fiel, sich zu entspannen.

Demgegenüber wurde der Nachteil in Kauf genommen, dass das Öffnen der Augen zu Beginn der Aktivierungsphase, verbunden mit den entsprechenden visuellen Reizen, das Ergebnis beeinflussen könnte. Es ist bekannt, dass bei offenen Augen in der Regel eine höhere Blutflussgeschwindigkeit der ACM beidseits gefunden werden kann (Hartje et al. 1994), jedoch ist auf Grund der geringen räumlichen Auflösung von fTCD unbekannt, ob dies hauptsächlich auf die damit verbundenen visuellen Stimuli oder auf das allgemein erhöhte Aufmerksamkeitsniveau bei offenen Augen zurückzuführen ist.

Im Anschluss an die Ruhephase wurde die Aktivierungsphase durch einen Signalton angekündigt. Der Proband öffnete nun die Augen und führte je nach Paradigma die entsprechenden Operationen am Computer aus (s.u.).

Die nächste Ruhephase wurde dann erneut durch einen weiteren Signalton eingeleitet. Aktivierungs- und Ruhephasen wechselten sich auf diese Weise bei jedem Versuch 20mal ab.

Aktivierungsphase des Schlauchfigurenparadigmas

Nach einem Signalton wurden auf dem Bildschirm zwei „Schlauchfiguren“ nebeneinander dargestellt (Abb.1).

Es handelte sich hierbei um Abbildungen von durchsichtigen Würfeln, in dem sich ein, zwei oder drei Kabel befanden. Die linke Abbildung zeigte die Schlauchfigur stets in Vorderansicht, die rechte Abbildung zeigte dieselbe Figur aus einer anderen Perspektive, und zwar von rechts, links, oben, unten oder hinten. Die Probanden sollten nun durch räumliche Vorstellung versuchen zu ermitteln, von welcher Seite die Schlauchfigur in der rechten Abbildung betrachtet wurde. Nach 24,5s ertönte ein weiterer Signalton, und die Probanden sollten sich nun für die aus ihrer Sicht zutreffende Perspektive entscheiden, indem sie eine entsprechend markierte Taste auf der Computertastatur drückten. Wenn ein Proband schon vorher die Lösung zu wissen glaubte, sollte er sein Ergebnis in der restlichen Zeit durch weitere geistige Rotationen versuchen zu verifizieren. Nach weiteren 3s wurde die nächste Ruhephase durch einen weiteren Signalton eingeleitet. Hierbei wurde der Bildschirm schwarz. In der nächsten Aktivierungsphase wurde ein neues Schlauchfigurenpaar dargeboten (Abb.3).

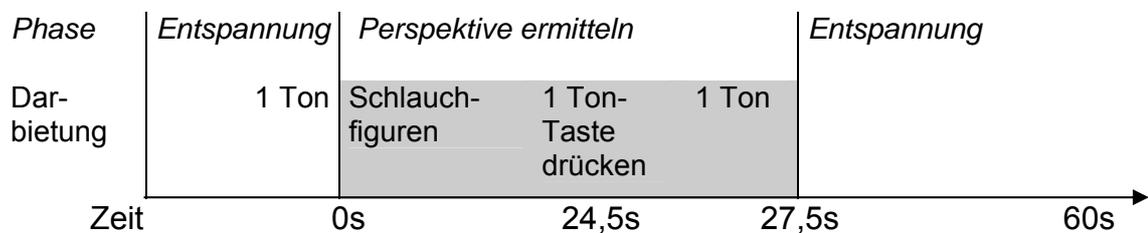


Abbildung 3: Schematische Darstellung des Ablaufs des Paradigmas "Schlauchfiguren"

Die Durchführung erfolgte mit einem eigens hierfür erstellten Programm auf der Basis des Computerprogramms "Presentation" (Neurobehavioral Systems Inc.). Das Programm löste für jeden Probanden unter 120 Schlauchfigurenpaaren 20 für den Versuch aus, die in zufälliger Reihenfolge präsentiert wurden. Die Anzahl der richtig, falsch und nicht beantworteten Items wurde gespeichert.

Aktivierungsphase des Memory-Paradigmas

Nach einem Signalton erschienen auf dem Computerbildschirm 50 Memory-Karten mit abstrakten, eigens hierfür entworfenen Strichfiguren (Abb.4) in

zufälliger und unordneter Lage, die von dem eigens hierfür programmierten Computerprogramm "Memory" (Thomas Neumann, Bad Wildungen) ausgelöst wurde.

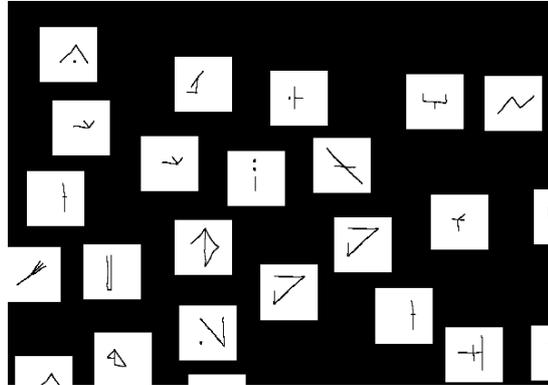


Abb. 4: Memory (Bildschirmausschnitt; die Karten waren zu Beginn jedes Durchgangs verdeckt)

Die Positionen der einzelnen Karten blieben über alle 20 Aktivierungsphasen hinweg gleich. Jeweils zwei Karten zeigten die identische Figur, sodass es insgesamt 25 Paare gab. Die Karten waren zunächst verdeckt. Die Probanden sollten nun versuchen Paare zu finden, indem sie nacheinander jeweils zwei beliebige Karten per Mausklicks umdrehten. Wenn hierbei kein Paar gefunden wurde, wurden die beiden Karten automatisch wieder verdeckt, sobald die nächste Karte angeklickt wurde, und der Proband drehte erneut zwei Karten um. Sobald ein Paar gefunden wurde, blieb dieses für die restliche Dauer der jeweiligen Aktivierungsphase offen liegen, und der Proband konnte weitere Paare suchen (Abb. 5).

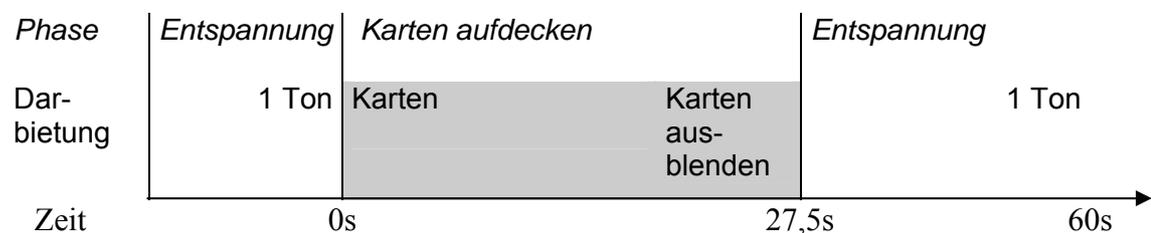


Abbildung 5: Schematische Darstellung des Ablaufs des Paradigmas "Memory"

In der nächsten Aktivierungsphase waren zunächst wieder alle Paare verdeckt, auch die bisher gefundenen. Wurde das selbe Paar in drei aufeinander folgenden

Aktivierungsphasen aufgedeckt, verschwanden diese beiden Karten mit Beginn der folgenden Aktivierungsphase, da davon ausgegangen wurde, dass sich der Proband die Lage dieses Paares nun eingeprägt hatte. Somit blieb dem Probanden in den folgenden Aktivierungsphasen mehr Zeit, sich auf die restlichen Karten zu konzentrieren. Die Probanden wurden auf diese Besonderheit vor Versuchsbeginn hingewiesen. Die Anzahl der Karten wurde anhand von Vorversuchen so gewählt, dass es unwahrscheinlich war, alle Paare innerhalb der 20 Durchgänge eliminieren zu können. Falls ein Proband dennoch vor Ablauf der 20 Durchgänge alle Pärchen fand (dies betraf drei Probanden), wurde für die restlichen Durchgänge ein neuer Satz Memorykarten verteilt. Wie lang sich die Probanden jeweils die zwei aufgedeckten Karten ansahen und sich ihre Figuren und ihre Lage merkten, bevor sie die nächsten Karten auswählten, konnten sie selbst bestimmen. Im Anschluss an die Aktivierungsphase wurde die nächste Ruhephase durch das Ausblenden der Karten signalisiert. Der Bildschirm war während der Ruhephase schwarz.

Aktivierungsphase des Wortgenerierungsparadigmas

Fünf Sekunden nach dem Signalton erschien auf dem Computerbildschirm ein großer gelber Buchstabe auf blauem Hintergrund. Die Probanden sollten sich nun während der Aktivierungsphase lautlos möglichst viele Wörter mit diesem Anfangsbuchstaben ausdenken. Alle existierenden Wörter waren erlaubt, auch Fremdwörter, Eigennamen und Schimpfwörter.

Nach 17,5s ertönte ein weiterer Signalton. Der Proband sollte nun einige der zuvor ausgedachten Wörter zur Compliancekontrolle laut aussprechen. Nach weiteren 5s wurde die nächste Ruhephase durch einen dritten Signalton angekündigt.

Die Buchstaben und deren Reihenfolge wurden für jeden Probanden durch das Computerprogramm ausgelost. Die Buchstaben Q, X und Y wurden wegen ihrer Seltenheit im deutschen Vokabular nicht dargeboten. Jeder Buchstabe wurde nur ein einziges Mal präsentiert. Die Durchführung dieses Paradigmas erfolgte mit dem Computerprogramm "Showpics" (Neurologische Abteilung der Universität Münster).

2.5 Auswertung

Herzzyklenintegration und Artefaktbereinigung

Die Strompulscurven wurden anschließend mit der Software "Average" (M. Deppe, Universität Münster) ausgewertet (Deppe et al. 1997). Diese Software beinhaltet unter anderem eine Artefaktbereinigung und eine Herzzyklenintegration, um die Daten von nicht-testbezogenen Einflussfaktoren zu bereinigen. Die Berücksichtigung der Auswirkung von Herzzyklen auf die zerebrale Blutflussgeschwindigkeit (CBFV) ist wichtig, da diese mit Veränderungen von etwa 30-50% (Knecht et al. 1998a; Knecht et al. 1998b) einen prozentual deutlich höheren Anteil haben als CBFV-Änderungen durch neuronale Aktivierungen (in der vorliegenden Studie Steigerungen von 2%-35%, s. 3.2).

Die Zeitpunkte der systolischen CBFV-Anstiege wurden durch eine Scheitelpunktanalyse in der ersten Ableitung der CBFV-Rohdaten ermittelt und als Herzzyklusmarker dargestellt. Ein Algorithmus wandelte anschließend die Hüllkurve der Rohdaten in eine Stufenfunktion um, wobei die Breite der Stufen den kardialen Intervallen und die Höhe der Stufen der durchschnittlichen CBFV während des jeweiligen Intervalls entsprach (Deppe et al. 1997).

Wenn es mehr als einen Herzzyklusmarker pro Systole-Systole-Intervall (geschätzt durch eine Fourier-Analyse eines 10s-Intervalls) gab oder ein Marker um mehr als 300 ms vom Zeitpunkt der erwarteten Systole abwich, wurde dieses Ereignis als Artefakt gewertet und die entsprechende Epoche vom weiteren Auswertungsprozess ausgeschlossen (Deppe et al. 1997).

Bedeutung der Ruhephasen als Vergleichsbasis

Als Vergleichsbasis (Baseline) wurde die CBFV der rechten und linken ACM während der 20 Ruhephasen gemittelt und über die Zeit aufgetragen. Ihr wurde die mittlere CBFV der 20 Aktivierungsphasen der linken und rechten ACM der verschiedenen Paradigmen gegenübergestellt (Abb.6).

Ergebniskurve des Schlauchfigurenparadigmas

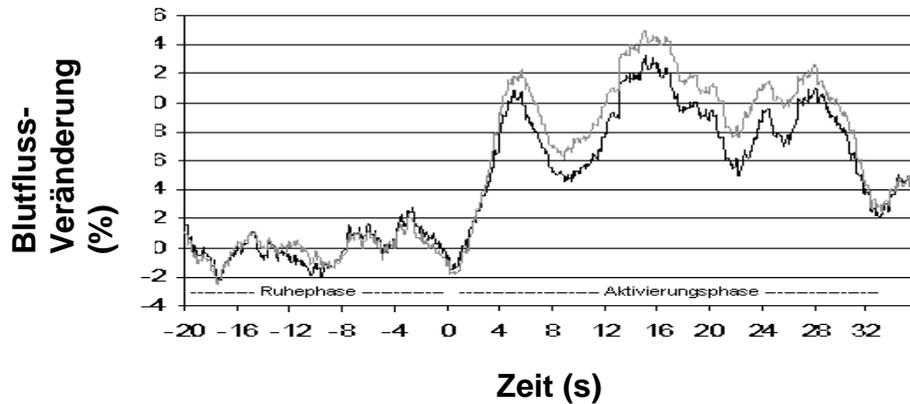


Abb. 6: Typische Ergebniskurve im Schlauchfigurenparadigma. Die Ergebniskurven zeigen den Verlauf der mittleren CBFV der rechten (grau) und linken (schwarz) ACM als Mittelwerte der 20 Durchgänge über den Epochenverlauf hinweg. Der Punkt 0 auf der Zeitachse markiert den Übergang von der Ruhephase zur Aktivierungsphase.

Die Baseline-Korrektur der Software ermöglichte es, den Bereich der Ruhephase, der als Baseline herangezogen wurde, in gegebenen Fällen zu kürzen, falls äußere Einflüsse wie zum Beispiel Geräusche die CBFV des Probanden während dieser Phase beeinflusst hatten, was aus dem Protokoll des Versuchs hervorging (s. 2.3). Bei allen Paradigmen gingen die ersten 10s der Aktivierungsphase nicht in die Auswertung mit ein, um der verzögerten Blutflussantwort auf die neuronale Aktivierung und der Zeit, welche die Probanden brauchten, um ihre Aufmerksamkeit voll auf die Aufgabe zu lenken, gerecht zu werden. Da das Wortgenerierungsparadigma am Ende eine Sprechphase zur Compliancekontrolle beinhaltet, die aufgrund der Sprechmotorik besonders anfällig für Artefakte ist, wurde für dieses Paradigma nur der mittlere Bereich der Aktivierungsphase (10-18 Sekunden nach Präsentation des Stimulus) mit der Ruhephase verglichen.

Berechnung des CBFV-Unterschieds zwischen Ruhe- und Aktivierungsphasen

Zur Analyse wurden die Daten entsprechend der Ruhe- und Aktivierungsphasen in Epochen eingeteilt, die dann gemittelt und analysiert wurden. Eine Epoche

bestand aus der Ruhephase (pre.mean), die durch negative Latenzen auf der Zeitachse gekennzeichnet wurde, dem Stimulus, welcher den 0-Punkt definierte, und der Aktivierungsphase, welcher positive Latenzen zugeordnet wurde (Abb.6).

Die relativen Veränderungen der Blutflussgeschwindigkeiten während der Aktivierungsphasen im Vergleich zu den Ruhephasen als Baseline wurden für die rechte und die linke MCA separat nach folgender Formel berechnet:

$$\boxed{dV(t) = [V(t) - V(\text{pre.mean})] \times 100 / V(\text{pre.mean})}$$

$dV(t)$ = relative Veränderung der Blutflussgeschwindigkeit

$V(t)$ = Blutflussgeschwindigkeit über die Zeit

$V(\text{pre.mean})$ = mittlere Blutflussgeschwindigkeit während der Ruhephase

(Deppe et al. 2004)

Berechnung des Lateralitätsindex

Durch den Vergleich der so berechneten jeweiligen Ausmaße der CBFV-Anstiege von rechter und linker ACM in den Aktivierungsphasen im Vergleich zu den Ruhephasen ließ sich der Lateralitätsindex (LI) berechnen, der als Integral die Fläche zwischen den gemittelten, artefakt- und herzyklusbereinigten Strompulscurven beider Seiten darstellt und somit die Richtung und das Ausmaß der Lateralisierung widerspiegelt:

$$\boxed{LI = \frac{1}{t_{\text{int}}} \int_{t_{\text{max}} - 0.5 t_{\text{int}}}^{t_{\text{max}} + 0.5 t_{\text{int}}} \Delta V(t) dt}$$

LI = Lateralitätsindex

$t(\text{int})$ = 2s (gewählte Zeitspanne zur Integration)

$t(\text{max})$ = Latenz des absoluten Maximums von ΔV während der Aktivierungsphase

$\Delta V(t)$ = $dV(t)_{\text{left}} - dV(t)_{\text{right}}$ = Differenz zwischen den relativen Blutfluss-Geschwindigkeitsveränderungen der linken und der rechten MCA

Der Standardmessfehler zeigt die Variabilität der LIs zwischen den einzelnen Durchgängen an. Unter Berücksichtigung eines Sicherheitsabstandes von zwei Standardfehlern von 0 repräsentiert definitionsgemäß ein positiver LI eine linksseitige Lateralisierung, ein negativer LI eine rechtsseitige Lateralisierung.

Ergab der LI einen Wert kleiner zwei Standardfehlern von 0, wurde der Proband als für diesen Versuch nicht lateralisiert klassifiziert.

Da dem Auswerter die Zuordnung der linken und rechten ACM zu den Aufzeichnungskanälen zwecks Blindung nicht bekannt war, wurde diese im Anschluss an die Auswertung offen gelegt und eine entsprechende Vorzeichenkorrektur der LIs vorgenommen.

Durch die Messung des LI als Maß für einen relativen CBFV-Unterschied zwischen der linken und rechten ACM wurde die Messung robust gegenüber Artefakten, die auf beide Seiten gleichermaßen einwirkten, wie zum Beispiel bestimmte physiologische Einflussgrößen wie Blutdruck, Atemfrequenz oder Hämatokrit.

2.6 Statistik

Die Prüfung der Sensitivität der Experimentalparadigmen „Schlauchfiguren“ und „Memory“ für rechtshemisphärische und des Kontrollparadigmas für linkshemisphärische Dominanz erfolgte mittels Chi²-Test zur Prüfung von Häufigkeitsunterschieden. Hierbei gingen die Häufigkeiten hypothesenkonformer und nicht-hypothesenkonformer Lateralisierungen in die Berechnung ein.

Neben der deskriptiven Darstellung der Ergebnisse erfolgte die Prüfung mittels Ein-Stichproben-T-Test, ob sich für die Experimentalparadigmen ein signifikant von 0 verschiedener negativer und für das Kontrollparadigma ein signifikant von 0 verschiedener positiver mittlerer Lateralitätsindex ergab.

Der korrelative Zusammenhang zwischen den Lateralitätsindizes der Paradigmen mit den demografischen Variablen (Alter, Geschlecht, Händigkeit) sowie mit der Leistung im Schlauchfigurenparadigma wurde non-parametrisch mittels Spearman-Rang-Korrelations-Test überprüft. Auf Grund des explorativen Charakters der Analysen wurden die Ergebnisse nicht als Resultate einer Hypothesentestung, sondern als deskriptive Maße interpretiert und das Signifikanzniveau auf 0,05 festgesetzt ohne Korrektur für multiple Testungen. Als Statistikprogramm diente SPSS 12.0 für Windows (SPSS Inc.).

3. Ergebnisse

Es wurden 35 Probanden (19 männlich, 16 weiblich) zwischen 18 und 64 Jahren (Alter: $\bar{x} = 27,1 \pm 7,6$ Jahre) untersucht. Die Muttersprache aller Probanden war Deutsch, 33/35 Probanden (94,3%) waren Akademiker. Die Lateralitätsquotienten (LQ) nach dem Edinburgh-Händigkeitsinventar (Oldfield 1971) betrugen zwischen +90 und +100 ($\bar{x} = 98,7 \pm 2,9$).

Bei 3/35 der Probanden (8,6%) konnte wegen eines mangelhaften temporalen Schallfensters keine fTCD-Untersuchung durchgeführt werden. Bei zwei weiteren Probanden (5,7%) konnten zwar ein temporales Schallfenster und ein Dopplersignal der ACM beidseits gefunden werden, jedoch ließen sich auf Grund der Kopfgröße und -form dieser Probanden die Sonden nicht ausreichend artefaktfrei mittels der Spencer-Fixation an der entsprechenden Stelle fixieren. Bei einer Probandin (2,8%) fand sich im Wortgenerierungsparadigma eine rechtsseitige Lateralisierung, weswegen die anderen beiden Paradigmen dieser Probandin nicht ausgewertet wurden (s. 1.4). Insgesamt wurden 66/1760 (3,75%) Einzeldurchgänge wegen Artefakten von der Auswertung ausgeschlossen, pro Proband und Paradigma gingen aber jeweils mindestens 13 Epochen in die Auswertung ein.

3.1 Lateralisierung

3.1.1 Schlauchfigurenparadigma

Alle Probanden konnten diesen Versuch regelrecht durchführen und erbrachten eine Leistung zwischen 30% und 90% ($\bar{x} = 56,7\% \pm 13,2\%$) richtiger Antworten, was die Ratewahrscheinlichkeit von 20% in allen Fällen überstieg.

Eine typische Ergebniskurve zeigt Abb.6. Ausgehend von einem beidseits niedrigen CBFV-Level in der Ruhephase zeigte sich mit Beginn der Aktivierungsphase (0s) bei allen Probanden eine beidseitige Aktivierung, die über die gesamte Aktivierungsphase fortbestand und zumeist rechts stärker ausgeprägt war als links.

Es lateralisierten 21/29 Probanden (72,4%) nach rechts, 7/29 Probanden (24,1%) nach links, und ein Proband zeigte ein relativ symmetrisches Aktivierungsmuster (Abb.7). Damit lateralisierten signifikant mehr Probanden ($\chi^2=5,828$, $p=0,016$) zur nicht-sprachdominanten Seite.

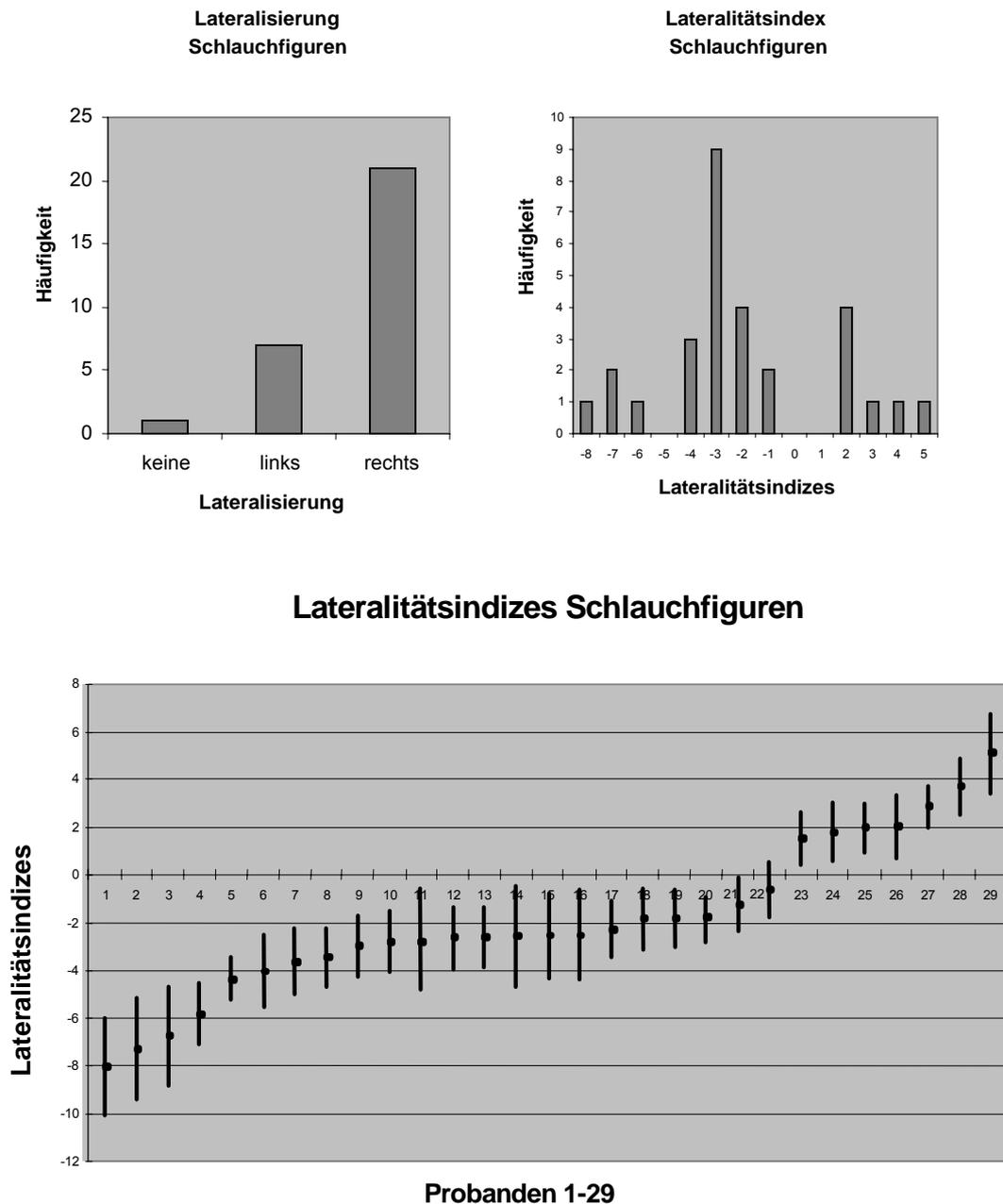


Abb. 7: Mentales Rotationsparadigma: Verteilung der LIs und Lateralisierungen; oben links: Verteilung der Lateralisierungen; oben rechts: Verteilung der Lateralitätsindizes; unten: Lateralitätsindizes mit Standardfehlern der einzelnen Probanden

Um Hinweise darauf zu bekommen, warum ein Teil der Probanden zur sprachdominanten Seite lateralisierte, befragten wir in einer Nacherhebung die Probanden nach ihrer Bewältigungsstrategie für das Paradigma. Hierbei konnten

die Probanden in einem freien Text ihre Vorgehensweise beschreiben. Es konnten 24/29 Probanden (82,8%) erfasst werden. Es zeigte sich, dass die Antworten in die Kategorien „globale“ und „lokale“ Lösungsstrategie eingeordnet werden konnten. Die „globale“ Strategie zur Bewältigung des Paradigmas bestand darin, sich das Objekt dreidimensional vorzustellen und anschließend zu versuchen, das linke Objekt durch Drehung in die rechte Form zu überführen. Die „lokale“ Strategie bestand darin, sich an bestimmten auffälligen Punkten des Objekts zu orientieren, wie etwa den Enden der Schläuche, und deren Lage auf beiden Abbildungen zu vergleichen. Die Ergebnisse zeigt Tabelle 1.

Lateralisierung Schlauchfiguren	globale Strategie	lokale Strategie	beide Strategien
gesamt (N=24)	0 (0%)	11 (45,8%)	13 (54,2%)
rechts (N=17)	0 (0%)	7 (41,2%)	10 (58,8%)
links (N=7)	0 (0%)	4 (57,1%)	3 (42,9%)

Tabelle 1: Bewältigungsstrategien der Probanden im Schlauchfigurenparadigma

Kein Proband benutzte ausschließlich die „globale“ Strategie. Etwas mehr als die Hälfte (54,2%) der Probanden benutzte beide Strategien, 45,8% gaben an, nur die „lokale“ Strategie gebraucht zu haben.

In der Gruppe der Rechtshemisphärenlateralisierer wandte die Mehrzahl der Probanden (58,8%) beide Strategien an, in der Gruppe der Linkshemisphärenlateralisierer die Mehrzahl (57,1%) ausschließlich die lokale Strategie. Dieser Unterschied war allerdings nicht signifikant ($\chi^2=0,069$, $p=0,793$).

Um zu prüfen, ob die Probanden mit der einen oder anderen Lösungsstrategie stärker oder schwächer lateralisierten, wurden auch die durchschnittlichen LIs verglichen. Dabei ergaben sich keine wesentlichen Unterschiede (Tabelle 2).

Lateralisierung Schlauchfiguren	mittlerer LI lokale Strategie	mittlerer LI beide Strategien
rechts (N=17)	-3,95 ± 2,61	-3,08 ± 1,55
links (N=7)	+2,59 ± 1,68	+2,87 ± 0,85

Tabelle 2: Durchschnittliche LIs der einzelnen Lateralisierungs- und Strategiegruppen im Schlauchfigurenversuch

3.1.2 Memoryparadigma

Beim Memoryparadigma konnten alle 30 Probanden den Versuch regelrecht durchführen. Es zeigten 11/29 Probanden (37,9%) eine Lateralisierung nach rechts, 17/29 Probanden (58,6%) nach links und 1/29 (3,4%) keine klare Lateralisierung (Abb.8). Das Überwiegen der Linkslateralisierer war nicht signifikant ($\chi^2=1,690$, $p=0,194$).

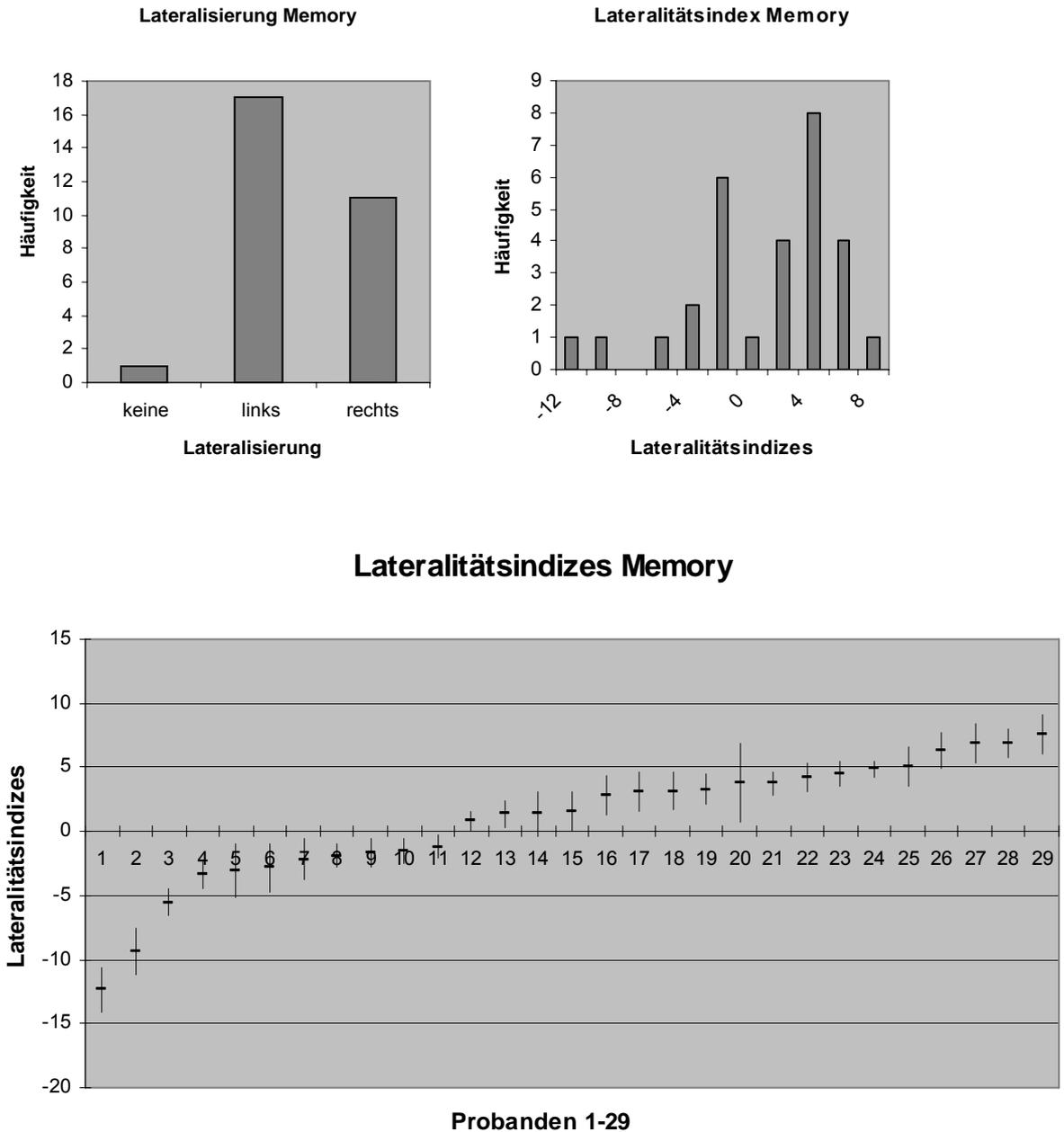


Abb. 8: Memoryparadigma: Verteilung der LIs und Lateralisierungen; oben links: Verteilung der Lateralisierungen; oben rechts: Verteilung der Lateralitätsindizes; unten: Lateralitätsindizes mit Standardfehlern

Abb. 9 zeigt eine typische Ergebniskurve des Memory-Paradigmas.

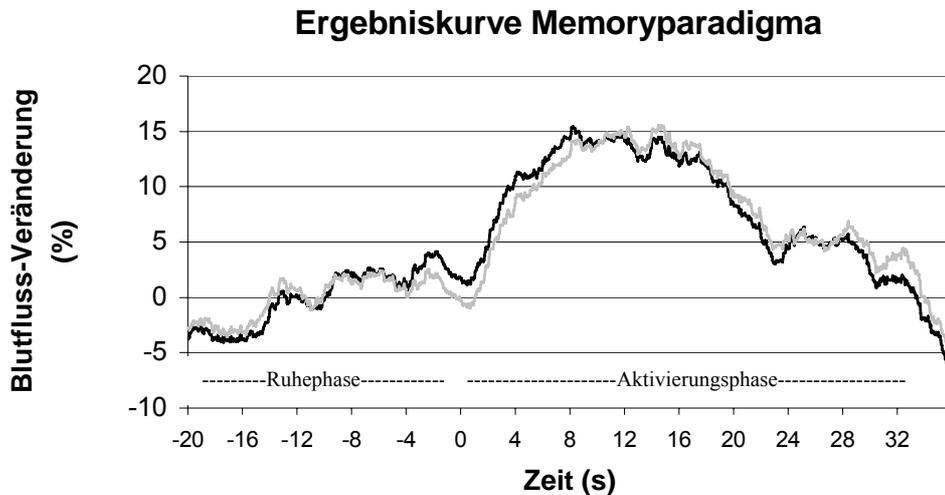


Abb. 9: Typische Ergebniskurve im Memoryparadigma.
Die Hüllkurven zeigen den Verlauf der mittleren CBFV der rechten (grau) und linken (schwarz) ACM über den Epochenverlauf hinweg.

Ausgehend von der Ruhephase mit niedrigem Durchblutungsniveau beidseits zeigte sich zu Beginn der Aktivierungsphase (ab 0s) bei allen Probanden ein beidseitiger starker CBFV-Anstieg, der sich im Verlauf der Aktivierungsphase beidseits wieder abschwächte.

3.1.3 Wortgenerierungsparadigma

Alle 30 Probanden konnten den kompletten Versuch regelrecht absolvieren und zu jedem der dargebotenen Anfangsbuchstaben in der Compliance-Kontrollphase einige Wörter nennen. Es lateralisierten 29/30 Probanden (96,7%) nach links und 1 Proband (3,3%) nach rechts (Abb.10).

Lateralitätsindizes Wortgenerierung

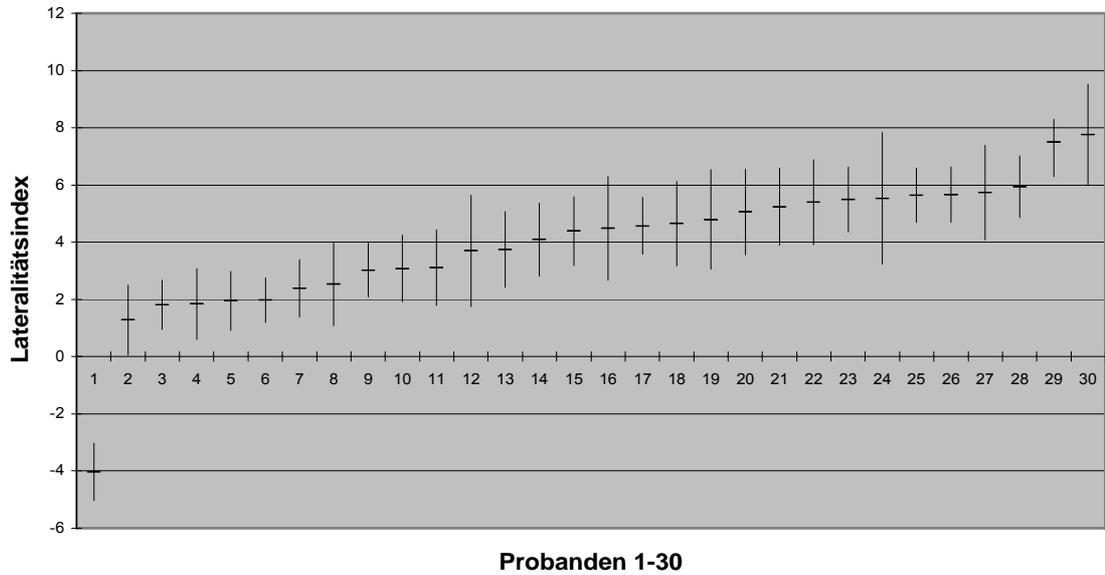


Abb. 10: Wortgenerierungsparadigma: Lateralitätsindizes mit Standardfehlern der einzelnen Probanden. Nur ein Proband lateralisierte nach rechts (einziger negativer Wert im Diagramm).

Eine typische Hüllkurve des Wortgenerierungsparadigmas zeigt Abb.11.

Ergebniskurve Wortgenerierungsparadigma

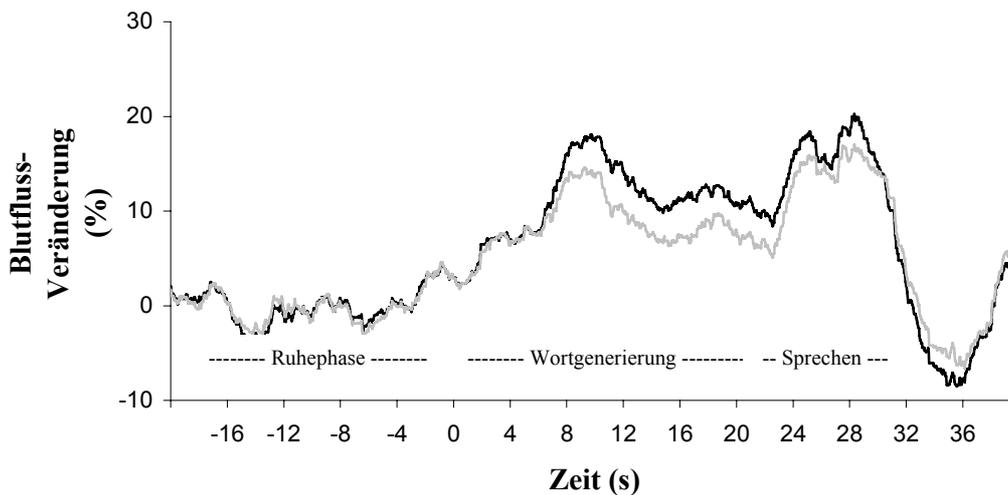


Abb. 11: Typische Ergebniskurve im Wortgenerierungsparadigma. Die Hüllkurven zeigen den Verlauf der mittleren CBFV der linken (schwarz) und rechten (grau) ACM über den Epochenverlauf hinweg.

Ausgehend von dem niedrigen CBFV-Niveau der Ruhephase zeigte sich bei allen Probanden kurz nach dem Signalton ein bilateraler CBFV-Anstieg mit einem Maximum bei 5s-14s, der bei 29/30 Probanden links stärker ausgeprägt war als rechts. Nach einem zwischenzeitlichen bilateralen CBFV-Abfall gegen Ende der Wortgenerierungsphase fand sich bei 24/30 Probanden (80%) während der Sprechphase ein zweiter starker CBFV-Anstieg bei 24s-26s.

3.2 Vergleich der drei Paradigmen

Die LIs der einzelnen Probanden in allen drei Paradigmen zeigt Tabelle 3.

Tabelle 3: individuelle Ergebnisse der Probanden: Lateralisierungsindizes

VP-Nr	Geschl	Alter	LI Sch	LI Mem	LI Wort
1	♀	25	-4,36	-1,48	3,7
2	♂	26	-2,28	6,3	5,64
3	♂	26	-2,99	3,15	4,39
4	♂	25	-7,29	-5,53	5,73
5	♀	27	-1,83	4,87	1,97
6	♀	30	-3,65	-1,23	1,95
7	♀	24	1,5	4,27	5,94
8	♀	25	-2,54	-3,36	3,02
9	♂	27	-4,03	2,79	4,65
10	♀	25	3,71	-12,35	4,57
11	♂	23	-8,03	-9,33	5,53
12	♀	24	-3,47	1,59	2,53
13	♀	34	-2,56	3,77	3,11
14	♀	25	2,88	4,54	5,66
15	♂	25	5,09	6,91	7,5
16	♂	26	1,8	1,37	4,09
17	♂	25	-2,62	3,27	1,84
18	♂	27	-2,64	-2,16	3,75
19	♂	64	1,97	3,77	2,39
20	♂	33	-1,85	5,08	5,24
21	♀	26	x	x	-4,03
22	♀	26	-1,23	0,83	5,06
23	♂	27	-2,52	-3,03	1,81
24	♀	24	-2,82	1,37	5,4
25	♀	24	-2,8	3,1	5,49
26	♂	19	-6,77	-2,84	7,76
27	♀	26	-0,65	-1,68	4,48
28	♂	26	-5,83	-1,9	1,28
29	♂	25	2,02	6,88	4,79
30	♂	24	-1,81	7,58	3,08
Mittelwert		27,1±7,6	-1,91±3,20	0,91±4,79	3,94±2,25

VP-Nr: Probandennummer (fortlaufend)

Geschl: Geschlecht

LI Sch/Mem/Wort: Lateralitätsindex Schlauchfiguren/Memory/Wortgenerierung

Zwischen den einzelnen LIs des Schlauchfiguren- und des Memory-Paradigmas ergab sich eine positive Korrelation ($R=0,493$, $p=0,007$, Abb.12). Dagegen korrelierten die LIs des Wortgenerierungsparadigmas weder mit den LIs des Schlauchfigurenparadigmas ($R=0,095$, $p=0,624$) noch des Memoryparadigmas ($R=0,114$, $p=0,557$).

Korrelation zwischen LI Schlauchfiguren und LI Memory

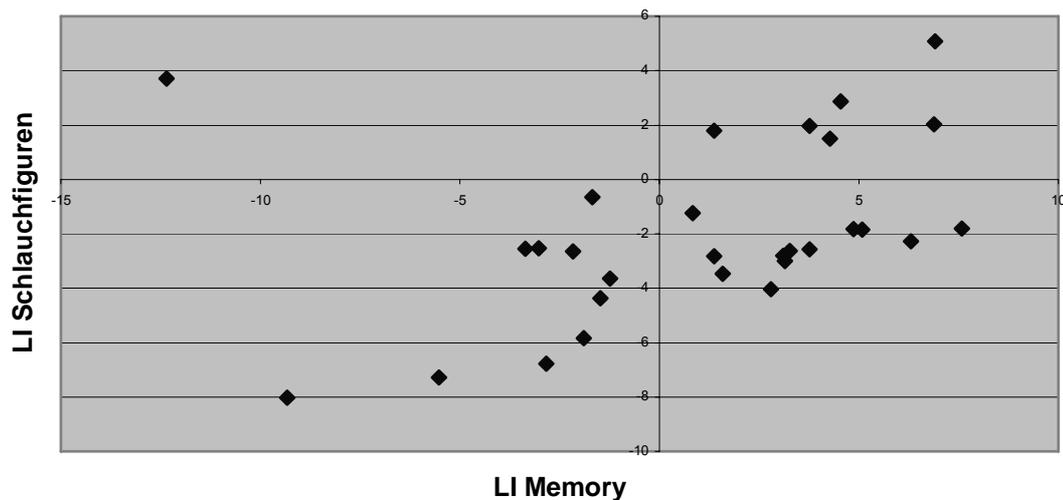


Abb. 12: Korrelation zwischen den Lateralitätsindizes des Schlauchfiguren- und Memory-Paradigmas ($R=0,493$, $p=0,007$)

Die Anzahl der Personen, die zur nicht-sprachdominanten Hemisphäre lateralisierten, war im Schlauchfigurenparadigma signifikant größer als im Wortgenerierungsparadigma ($\chi^2=28,624$, $p<0,001$) und im Memoryparadigma ($\chi^2=5,906$, $p=0,015$).

Tabelle 4 stellt die wichtigsten dopplersonographischen Messwerte der drei Paradigmen einander gegenüber.

Tabelle 4: Vergleich der wichtigsten sonographischen Messwerte der drei Paradigmen.

Paradigma	ΔV	$t(\max)\Delta V$	LI	$t(\max)Lat$
Schlauchfiguren	14,0%±3,6% p(M)=0,778 p(W)<0,001	17,4s ± 9,7s p(M)=0,046 p(W)=0,151	-1,9 ± 3,2 p(M)=0,018 p(W)<0,001	17,9s ± 6,2s p(M)=0,466 p(W)=0,004
Memory	14,4%±6,9% p(W)=0,001	12,1s ± 8,1s p(W)<0,001	0,9 ± 4,8 p(W)=0,004	16,8s ± 5,4s p(W)=0,024
Wortgenerierung	9,4%±4,0%	21,2s ± 7,4	3,9 ± 2,2	14,3s ± 2,2s
alle Paradigmen	12,5%±5,6%	16,7s±9,2s	1,0±4,3	16,4s±4,9s

ΔV : maximaler CBFV-Anstieg in der Aktivierungsphase (bezogen auf die Seite mit dem jeweils größeren CBFV-Anstieg)

$t(\max)\Delta V$: Zeitpunkt des maximalen CBFV-Anstiegs

LI: Lateralitätsindex

$t(\max)Lat$: Zeitpunkt der maximalen CBFV-Differenz zwischen links und rechts

S: Schlauchfiguren; M: Memory; W: Wortgenerierung; die p-Werte beziehen sich jeweils auf den Vergleich mit dem in Klammern angegebenen Paradigma

Der maximale Durchblutungsanstieg (bezogen auf die Seite mit dem jeweils größeren CBFV-Anstieg) in der Aktivierungsphase war bei den beiden Testparadigmen mit $\bar{x} = 14,0\% \pm 3,6\%$ (Schlauchfiguren) und $\bar{x} = 14,4\% \pm 6,9\%$ (Memory) signifikant stärker ausgeprägt als im Kontrollparadigma mit $\bar{x} = 9,4\% \pm 4,0\%$. Der Zeitpunkt der maximalen Aktivierung lag beim Memory-Paradigma durchschnittlich am frühesten ($\bar{x} = 12,1s \pm 8,1s$ nach Beginn der Aktivierungsphase), und damit signifikant früher als beim Wortgenerierungsparadigma ($\bar{x} = 21,2s \pm 7,4s$) und Schlauchfigurenparadigma ($\bar{x} = 17,4s \pm 9,7s$). Unter ausschließlicher Beachtung des ersten Maximums im Wortgenerierungsparadigma (stille Wortgenerierung) zur Berechnung des durchschnittlichen Zeitpunkts der maximalen Aktivierung ergab sich ein Mittelwert von 13,5s ($\bar{x} = 13,5 \pm 6,7s$), womit sich kein signifikanter Unterschied zum Memoryparadigma mehr darstellte ($p=0,468$).

Der durchschnittliche LI des Testparadigmas „Schlauchfiguren“ ($\bar{x} = -1,9 \pm 3,2$) war rechtsgerichtet und unterschied sich damit signifikant von den durchschnittlich linksgerichteten LIs des Wortgenerierungsparadigmas ($\bar{x} = 3,9 \pm 2,2$) und des Memory-Paradigma ($\bar{x} = 0,9 \pm 2,2$).

Es konnte kein Effekt der Paradigmenreihenfolge auf die LIs der einzelnen Paradigmen festgestellt werden ($\chi^2 = 5,12$, $p = 0,077$).

Der Zeitpunkt des maximalen Seitenunterschieds lag bei allen drei Paradigmen durchschnittlich im mittleren Teil der Aktivierungsphase bei $\bar{x} = 17,9s \pm 6,2s$ (Schlauchfiguren), $\bar{x} = 16,8s \pm 5,4s$ (Memory) und $\bar{x} = 14,3s \pm 2,2s$ (Wortgenerierung).

3.3 Einflussfaktoren

Eine Übersicht über die überprüften Einflussgrößen gibt Tabelle 5.

Tabelle 5: Zusammenhang zwischen den LIs der Paradigmen und möglichen Einflussfaktoren

	Leistung Sch	LI Sch	LI Mem	LI Wort
Alter	-0,124 (0,523)	0,167 (0,387)	0,121 (0,531)	-0,468 (0,010)
LQ	0,222 (0,248)	-0,122 (0,527)	-0,016 (0,936)	0,083 (0,670)
Geschlecht	-0,158 (0,412)	0,075 (0,698)	-0,084 (0,666)	-0,075 (0,698)
LI Sch	0,095 (0,624)			

Korrelationskoeffizient R, in Klammern p-Wert

LQ: Lateralitätsquotient im Edinburgh-Händigkeitsindex

LI Sch/Mem/Wort: Lateralitätsindex Schlauchfiguren-/Memory-/Wortgenerierungsparadigma

Es wurde eine schwache negative Korrelation zwischen Alter und Lateralitätsindex (Tabelle 5) im Wortgenerierungsparadigma gefunden. Dieser Zusammenhang zeigte sich auch ($R=-0,431$, $p=0,022$), wenn der mit 64 Jahren deutlich älteste Proband als Ausreißer herausgenommen wurde (Abb.13).

Korrelation zwischen Alter und LI Wortgenerierung

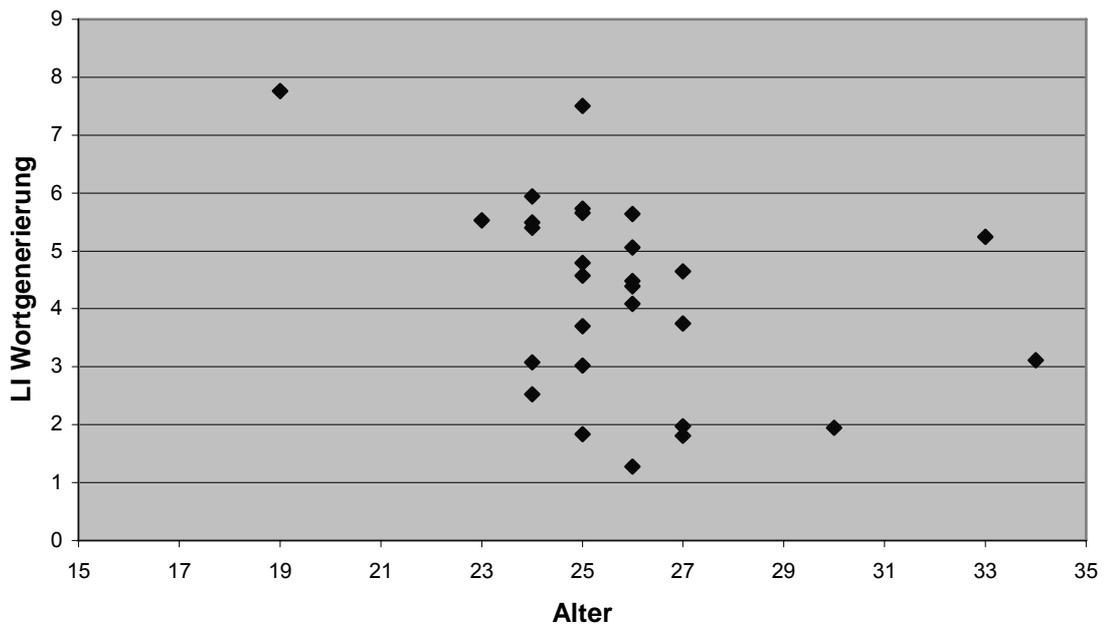


Abbildung 13: Korrelation zwischen Alter und LI (Wortgenerierungsparadigma) ohne den 64-jährigen Ausreißer ($R=-0,431$, $p=0,022$)

Dagegen ergab sich kein Zusammenhang zwischen Alter und den Lateralitätsindizes der beiden Testparadigmen Schlauchfiguren und Memory oder mit der Leistung im Schlauchfigurenparadigma (Tab.5).

Es zeigte sich kein Zusammenhang zwischen Ausmaß der Rechtshändigkeit und den Lateralitätsindizes der drei Paradigmen.

4. Diskussion

Das Ziel dieser Studie war es, ein Paradigma zu entwickeln, welches zur nicht-sprachdominanten Hemisphäre lateralisiert, sodass eloquente Kortexareale dieser Gehirnhälfte mittels fTCD identifiziert werden können. Zu diesem Zweck wurden zwei Paradigmen getestet, die auf Hirnfunktionen basieren, welche vornehmlich in der rechten Gehirnhemisphäre vermutet werden.

Bei 8,3% der Probanden konnte der Versuch wegen eines fehlenden temporalen Schallfensters nicht durchgeführt werden. In bisherigen fTCD-Studien fanden sich Werte zwischen 3% (Knecht et al. 2000b) und 21% (Knecht et al. 1998b). Der in dieser Studie gefundene Anteil ist demzufolge nach den bisherigen Erfahrungen als erwartungsgemäß anzusehen.

Grundsätzlich waren bei allen Probanden und Paradigmen bilaterale Blutflussgeschwindigkeitserhöhungen zu beobachten, jedoch im Seitenvergleich meist unterschiedlich stark ausgeprägt. Dies untermauert die Ansicht, dass keine Kortexfunktion einzig und allein von nur einer Hemisphäre verarbeitet wird, sondern dass selbst bei stark lateralisierten Funktionen die andere Hemisphäre einen gewissen Anteil bei der Prozessverarbeitung hat. Dementsprechend zeigen beispielsweise fMRT-Studien bezüglich der Sprachdominanz selbst bei starken Linkslateralisierern auch eine rechtsseitige Komponente (Binder et al. 1996).

4.1 Lateralisierung

4.1.1 Schlauchfigurenparadigma

Alle Probanden konnten das Paradigma gut bewältigen, was dadurch belegt wird, dass die Ergebnisse ausnahmslos oberhalb der Ratewahrscheinlichkeit lagen.

Es lateralisierten mit 72,4% mehr Probanden zur nicht-sprachdominanten Seite ($\chi^2=5,828$, $p=0,016$). Das Ergebnis entspricht somit der Hypothese, dass bei einer Mehrzahl der Probanden visuell-räumliches Denken mittels fTCD und des mentalen Rotationsparadigmas zur rechten Seite lateralisiert.

Allerdings muss festgehalten werden, dass ein Anteil von 24,1% zur linken Seite lateralisierte. Um das Paradigma als alleinigen, unabhängigen klinischen Test zur Identifizierung der nicht-sprachtragenden Hemisphäre einzusetzen, ist dies ein zu hoher Prozentsatz. Im Folgenden sollen Erklärungsmöglichkeiten diskutiert

werden, warum ein Teil der Probanden eine hypothesen-entgegengesetzte Lateralisierung zeigte.

Grundsätzlich ist es möglich, dass Sprachdominanz und Dominanz für visuell-räumliches Denken in derselben Gehirnhälfte (hier links) lateralisiert sind, es liegt also nicht immer eine "komplementäre Hemisphärenasymmetrie" vor. So zeigten bei Floel et al. (2001) in einer fTCD-Studie 13/75 (17,3%) gesunde Probanden eine gleichseitige Dominanz von Sprache und visuell-räumlichem Denken, davon 5 mal links und 8 mal rechts (Floel et al. 2001). Legt man dieses Erklärungsmodell zugrunde, könnte die Funktion des visuell-räumlichen Denkens in der vorliegenden Studie ausreichend isoliert und korrekt lateralisiert worden sein. Allerdings erscheint die Übertragung der Ergebnisse aus der Studie von Floel et al. auf die vorliegende Arbeit problematisch. Das bei Floel et al. (2001) getestete Linienhalbierungsparadigma enthält lediglich eine räumliche Aufmerksamkeits- bzw. Abschätzungs-komponente, jedoch keine mentale Raumoperation, was die Vergleichbarkeit einschränkt. Hinzu kommt, dass nur einer der 13 Probanden mit gleichsinniger Lateralisierung Rechtshänder war. Der Anteil der gleichsinnig lateralisierenden Rechtshänder an allen in dieser Studie getesteten Rechtshändern betrug damit nur 2,7%. Die Vermutung, dass einige Probanden tatsächlich eine Linkslateralisierung für visuell-räumliches Denken aufwiesen, scheint demnach für sich genommen den in der vorliegenden Studie gefundenen Anteil an Linkslateralisierern nicht ausreichend erklären zu können. Dennoch würde sich ein Kreuzvergleich mit fMRT anbieten, um den Anteil der "echten" Linkslateralisierer zu verifizieren (ein Wada-Test an gesunden Probanden verbietet sich aus ethischen Gründen).

Als zweiter Erklärungsansatz müssen Habituationseffekte diskutiert werden. Voyer fand, dass die Lateralisierung mit zunehmender Übung in mentaler Rotation nach links tendiert (Voyer 1995). Da laut Angaben der Probanden keiner Erfahrungen mit mentalen Rotationsaufgaben hatte, scheidet dieser Erklärungsansatz für die vorliegende Studie aus.

Eine weitere Möglichkeit beruht auf der Vermutung, dass komplexe Stimuli eine stärkere Lateralisierung hervorrufen als einfache. So konnte in einer fTCD-Studie an 90 gesunden Probanden eine Lateralisierung nach rechts auf Gruppenebene für die mentale Rotation von Figuren, aber nicht von Buchstaben gezeigt werden (Vingerhoets and Stroobant 1999b). Da die in der vorliegenden Studie

verwendeten Stimuli allerdings als noch komplexer gelten müssen als die Figuren bei Vingerhoets und Stroobant, scheidet dieses Modell ebenfalls aus.

Als weiterer Aspekt muss der motorische Anteil dieses Paradigmas miteinbezogen werden. Dabei handelte es sich um einen einzelnen Tastendruck mit der rechten Hand am Ende der Aktivierungsphase. Es gibt Hinweise dafür, dass einfache motorische Aufgaben die Blutflussgeschwindigkeit signifikant beeinflussen können (Orlandi and Murri 1996; Matteis et al. 2001).

Johnson et al. zeigten in ihrer event related potential-Studie mit einem mentalen Rotationsparadigma, dass die Lateralisierung bei Frauen von links nach rechts wechselte, wenn sie die non-dominante Hand für die Antworten benutzten (Johnson et al. 2002). In der genannten Studie wurde jedoch neben der unterschiedlichen Methode eine wesentlich kürzere Epochendauer von maximal 4s verwendet. Bedenkt man die im vorliegenden Paradigma verwendete Aktivierungsphasendauer von 30s, erscheint es sehr unwahrscheinlich, dass ein einzelner Tastendruck am Ende der Aktivierungsphase eine wesentliche Linksverschiebung bewirken kann. Auch wenn man in Betracht zieht, dass die motorische Aktion einer Vorbereitungszeit bedarf, steht diesem Umstand auf der anderen Seite die verzögerte Antwort des Blutflusses gegenüber. Im Endeffekt sollte also der Tastendruck das Ergebnis hinsichtlich der Lateralisierung nicht wesentlich beeinflusst haben.

Dagegen beruht eine naheliegende Erklärungsmöglichkeit auf möglichen unterschiedlichen Bewältigungsstrategien, einer „globalen“ und einer „lokalen“ Strategie (3.1.1). Während bei der ersten Strategie das Augenmerk auf dem gesamten Objekt und dessen dreidimensionaler Gestalt lag, wurden bei der zweiten Strategie bevorzugt bestimmte Details des Objekts betrachtet. Legt man die durch Studien an Patienten mit Läsionen und PET-Studien belegte Theorie zugrunde, dass die rechte Gehirnhälfte bevorzugt globale Informationen der visuellen Stimuli verarbeitet, die linke Hemisphäre dagegen bevorzugt lokale Informationen (Robertson and Lamb 1991), wäre dies eine einleuchtende Erklärung für die unterschiedlichen Lateralisierungen. Hinzu kommt, dass sich die Probanden bei der lokalen Strategie lediglich die Lage von wenigen Punkten im Raum vorstellen müssen und nicht die räumliche Darstellung eines komplexen Objekts. Dementsprechend leichter ist auch die anschließende mentale Rotation. Die Anforderungen an die räumliche Vorstellungskraft sind also bei der lokalen

Strategie geringer. Auch verbale Unterstützungsstrategien der Probanden könnten das Ergebnis nach links verschoben haben. Verbale Strategien sind ebenfalls eher für die lokale Strategie denkbar als für die globale Strategie ("dieses Schlauchende ist auf dieser Abbildung links, auf der anderen Abbildung rechts, also muss die Figur nach rechts gedreht worden sein"). Zwar berichtete kein Proband eine solche verbale Hilfe explizit eingesetzt zu haben, es ist jedoch gut vorstellbar, dass diese Vorgänge doch zumindest teilweise verbal kodiert wurden. Verschiedene Aspekte sprechen also dafür, dass die lokale Bewältigungsstrategie stärker zur linken Hemisphäre tendiert als die globale.

Die Ergebnisse der Nacherhebung zeigen, dass tatsächlich die Rechtslateralisierter leicht zur Anwendung beider Strategien tendierten, die Linkslateralisierer zur Anwendung ausschließlich der lokalen Strategie, was die oben geschilderte Theorie unterstützt. Allerdings sind die Unterschiede nicht signifikant. Insgesamt konnte so durch die Erhebung der Lösungsstrategien kein sicherer Hinweis darauf erhalten werden, ob die unterschiedlichen Lösungsstrategien tatsächlich für die unterschiedlichen Lateralisierungen im Schlauchfigurenversuch verantwortlich sind. Bemerkenswert ist, dass kein einziger Proband sich nicht die Enden der Schlauchfiguren als Orientierungshilfe zunutze gemacht hat. Es bietet sich daher an, in einem Folgeversuch Figuren ohne Enden zu verwenden, um eine reine globale dreidimensionale Vorstellung der Figuren zu erzwingen.

Obwohl eine rechtsseitig dominierte Lateralisierung für mentale Rotation durch zahlreiche Studien mit funktioneller Bildgebung gut belegt ist (Corballis and McLaren 1984; Papanicolaou et al. 1987; Deutsch et al. 1988; Farah and Hammond 1988; Corballis and Sergent 1989b; Osmon et al. 1998; Harris et al. 2000; Siegel-Hinson and McKeever 2002; Johnson et al. 2002), ist es in bisherigen fTCD-Studien nicht gelungen, ein solches Ergebnis reliabel auf Individualebene zu erhalten:

Hartje et al. konnten keine rechtsseitige Dominanz für mentale Rotation in ihrer fTCD-Studie feststellen (Hartje et al. 1994). Allerdings liegt es nahe, dass methodische Aspekte hierfür verantwortlich sind: Da die Probanden die Antworten verbalisieren mussten, könnte die Sprache als eine stark linksseitig lateralisierte Funktion das Ergebnis nach links verschoben haben.

In einer Studie von Bulla-Hellwig et al. an 28 gesunden Studenten fand sich ebenfalls kein signifikanter Seitenunterschied für mentale Rotation auf Gruppenebene, wobei wie in der vorliegenden Studie Schlauchfiguren als Stimuli verwendet wurden (Bulla-Hellwig et al. 2005). Doch wurden auch hier die Antworten verbalisiert. Darüber hinaus wurden, soweit aus den Angaben ableitbar, nur eine Aktivierungsphase (bestehend aus vier Zyklen) und eine Ruhephase verwendet, wodurch die Reliabilität beeinträchtigt gewesen sein könnte. Desweiteren wurde kein Händigkeits-Inventar für die Auswahl der Probanden verwendet, sondern es wurde die Einschätzung der Probanden selbst herangezogen. Dies könnte schwache Rechtshänder und möglicherweise auch Linkshänder in die Studie geführt haben. Eine Angabe für die Lateralisierungen auf Individualebene fand sich in dieser Studie nicht.

Auch Serrati et al. fanden in ihrer Studie an 19 gesunden Rechtshändern keine Rechtslateralisierung für mentale Rotation, getestet mit zwei verschiedenen Paradigmen (Serrati et al. 2000). Jedoch wurden auch hier die Antworten teilweise verbalisiert, es wurde - soweit den Angaben zu entnehmen - nur eine Ruhephase verwendet und ein Großteil der Probanden gab an, verbale Hilfsstrategien verwendet zu haben.

Vingerhoets und Stroobant fanden in ihrer Studie an 90 gesunden Rechtshändern keine Lateralisierung für die mentale Rotation von Buchstaben und nur eine schwache Lateralisierung auf Gruppenniveau für zweidimensionale, schlauchartige Gebilde (Vingerhoets and Stroobant 1999b). Es wurde nur eine Ruhephase pro Paradigma verwendet, die verwendeten Stimuli waren nicht dreidimensional, und die Lösungen der Aufgaben waren relativ einfach, wenn man den durchschnittlichen Anteil korrekter Antworten miteinander vergleicht (90,2% für die mentale Rotation für Figuren bei Vingerhoets und Stroobant, 56,7% in der vorliegenden Studie).

Lediglich Droste et al. konnten eine Rechtslateralisierung bei der Mehrzahl der Probanden für ein mentales Rotationsparadigma mittels fTCD messen (Droste et al. 1989a). Allerdings muss dieses Ergebnis vorsichtig beurteilt werden, da in dieser Studie noch nicht bilateral simultan gemessen werden konnte, mit dem Nachteil, dass physiologische und psychologische Einflüsse, die eine bilaterale Auswirkung auf die CBFV haben, das Ergebnis verfälscht haben könnten.

Insgesamt gesehen liegt die Vermutung nahe, dass eine Rechtslateralisierung für mentale Rotation für die Mehrheit gesunder, rechtshändiger Personen existiert, dass aber Einzelheiten des Versuchsdesigns entscheiden, ob die Sensitivität der fTCD groß genug ist, um diese Lateralisierung nachzuweisen. Probandenkollektiv (Stärke der Rechtshändigkeit), Anzahl und Dauer der Aktivierungs- und Ruhephasen, Komplexität, Verbalisierbarkeit und Design der Stimuli, Ausmaß der Vertrautheit der Probanden mit mentalen Rotationsaufgaben und Störfunktionen wie Sprache und Motorik scheinen dabei entscheidende Einflussgrößen zu sein.

4.1.2 Memoryparadigma

Alle Probanden konnten das Paradigma problemlos durchführen. 58,6% lateralisierten nach links, 37,9% nach rechts und ein Proband (3,4%) zeigte eine etwa gleichmäßig bihemisphärische Aktivierung. Die Hypothese, dass die Mehrzahl der Probanden nach rechts lateralisieren würde, konnte nicht bestätigt werden. Das Ergebnis erscheint auf den ersten Blick überraschend, da für non-verbale Gedächtnisleistungen bisherige Studien eine Lateralisierung nach rechts nahe legten. Floel et al. (2004) testeten beispielsweise 15 gesunde Probanden mittels TMS. In dieser Studie wurden den Probanden schwer verbalisierbare Muster präsentiert. Bei durch TMS induzierter rechtshirniger Störung merkten sich die Probanden die Muster schlechter als bei linkshirniger Störung (Floel et al. 2004). Die Diskrepanz könnte auf der Erkenntnis beruhen, dass Stimuli vor allem dann von der rechten Hemisphäre bearbeitet werden, wenn sie schlecht verbalisierbar sind (Golby et al. 2001). Golby et al. untersuchten acht gesunde Rechtshänder mittels fMRT und vier verschiedenen Gedächtnisparadigmen (Wörter, Szenen, Muster und Gesichter) und fanden den größten Anteil von Rechtslateralisierern bei abstrakten Mustern, gefolgt von Gesichtern und Szenen (Golby et al. 2001). Kelley et al. fanden für das Merken von Wörtern eine Lateralisierung zum linken medialen Temporallappen, für Objekte eine bilaterale Aktivierung und für Gesichter eine Lateralisierung nach rechts (Kelley et al. 1998). Auch wenn durch die Wahl von abstrakten Strichfiguren als Gedächtnisobjekte in der vorliegenden Studie diesen Erkenntnissen Rechnung getragen werden sollte, ist es grundsätzlich nicht auszuschließen, dass sich einige Probanden die Figuren mittels Verbalisierungsstrategien gemerkt haben, zumal die Probanden bei frei wählbarem Tempo genügend Zeit zum Verbalisieren der

Figuren hatten. Auch die Lage der Karten könnte verbalisiert worden sein (zum Beispiel "rechts oben" oder "in der Mitte"), obwohl systematisch verbalisierte Lösungsstrategien ("2. Reihe, 3. Karte von links“) durch die ungeordnete Lage der Karten ausgeschaltet wurden. Martin et al. konnten zeigen, dass die linke Hemisphäre stärker aktiviert wird, wenn es sich um Objekte mit einem Sinngehalt handelt (Martin et al. 1997). Auch hier kann trotz der Abstraktheit der Symbole nicht ausgeschlossen werden, dass einige Probanden bestimmten Figuren eine Bedeutung beigemessen haben.

Eine weitere mögliche Erklärung ist die motorische Komponente des Paradigmas. Das Design des Paradigmas beinhaltete die Führung der Mouse mit der dominanten Hand. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass dieser Umstand die Ergebnisse zur linken Hemisphäre verschoben hat. Es gibt Hinweise dafür, dass einfache motorische Aufgaben die Blutflussgeschwindigkeit signifikant beeinflussen können (Orlandi and Murri 1996; Matteis et al. 2001).

Schließlich müssen auch unterschiedliche Bewältigungsstrategien der Probanden als Erklärungsmodell für das Ergebnis diskutiert werden, da das Paradigma sowohl Einspeicherungs- als auch Abrufprozesse erforderte.

Einige Arbeiten legen nahe, dass für beide Komponenten nicht nur unterschiedliche Kortexlokalisationen verantwortlich sind (Gabrieli et al. 1997), sondern dass zusätzlich ein für Einspeicherungsprozesse linksdominantes, für Abrufprozesse rechtsdominantes Muster besteht (Tulving et al. 1994). Dieser Ansatz würde das Ergebnis von teils links- und teils rechtshemisphärischen Lateralisierungen erklären: Je nachdem, ob die Probanden mehr oder weniger Kapazität auf die Teilaspekte "Einspeichern" oder "Abrufen" verwendeten, könnte sich eine entsprechende Verschiebung nach rechts oder links ergeben haben.

Als Gegensätze zweier Bewältigungsstrategien mag man sich einen Probanden vorstellen, der sehr schnell vorgeht, viele Karten mehrmals umdreht und daher ständig neue Fakten einspeichert ("exploratives Vorgehen"), auf der anderen Seite einen anderen Probanden, der langsam agiert und nach jeder umgedrehten Karte versucht zu rekapitulieren, ob er dieses Symbol schon einmal gesehen hat und wo dieses lag ("rekapitulierendes Vorgehen"). Ersterer Proband weist ein Überwiegen des Einspeicherns gegenüber des Abrufens auf (links lateralisiert), der andere ein Überwiegen des Abrufens (rechts lateralisiert). Zusätzlich führt der explorativ agierende Proband mehr Mouse-Bewegungen durch, wodurch auch

wiederum die motorische Komponente verstärkt wird. Da das Verhältnis Einspeichern zu Abrufen schwer objektivierbar und quantifizierbar ist, kann diese Theorie letztendlich allerdings nur schwer belegt werden.

Funktionelle TCD-Studien, welche die Lateralisierung von non-verbalem Gedächtnis untersucht haben, sind bisher nur selten durchgeführt worden. Knake et al. beschrieben eine solche Studie an 40 gesunden Probanden (Knake et al. 2004). Während des Einspeicherns und Abrufens von 20 unbekanntem Gesichtern wurde eine fTCD-Messung durchgeführt. Ähnlich den hier vorgestellten Ergebnissen fanden die Untersucher entgegen ihren Erwartungen häufiger eine linksseitige Lateralisierung (22/40 Probanden, 55%) als eine rechtsseitige Lateralisierung (18/40 Probanden, 45%).

Da die Anordnung und die Symbole der Karten im Memoryparadigma über die einzelnen Durchgänge hinweg unverändert blieben, bestand die Gefahr, dass die Probanden während der Ruhephase die Lage zuvor aufgedeckter Karten rekapitulierten und damit eine Lateralisierung in der Ruhephase und eine Verfälschung der Ergebnisse hervorriefen. Dem wurde in der vorliegenden Studie nur durch eingehende Instruktion der Probanden, dies nicht zu tun, versucht entgegenzuwirken.

Insgesamt ist festzuhalten, dass bei dem in der vorliegenden Studie getesteten Paradigma zwar rechts-hemisphärische Komponenten angesprochen wurden (wie der Anteil von 38% Rechtslateralisierern zeigt), dass aber die Vermischung von Einspeicher- und Abrufprozessen, die Verbalisierbarkeit der Figuren und möglicherweise auch die motorische Komponente bei der Mehrzahl der Probanden eine Lateralisierung nach links bewirkte.

4.1.3 Wortgenerierungsparadigma

Alle Probanden konnten das Paradigma ohne Schwierigkeiten durchführen, es bestätigte sich demnach erneut, dass es sich um einen Versuch handelt, der in der Regel gut zu bewältigen ist.

Erwartungsgemäß lateralisierten 29/30 Probanden (96,7%) nach links, nur ein Proband (3,3%) nach rechts. Lange Zeit wurden Daten für die Sprachlateralisierung von Patienten mit verschiedenen Krankheitsbildern gewonnen und auf gesunde Personen übertragen. Diese Studien ergaben eine Rechtslateralisierung zwischen 4% und 37% für Rechtshänder und zwischen 25%

und 52% für Linkshänder (Branch et al. 1964; Mateer and Dodrill 1983; Strauss and Wada 1983; Rausch and Walsh 1984; Woods et al. 1988; Zatorre 1989; Loring et al. 1990b; Pedersen et al. 1995; Risse et al. 1997; Helmstaedter et al. 1997). Allerdings ist die Übertragung von Patientendaten auf gesunde Personen wegen der häufigeren Reorganisierung von Gehirnfunktionen und der damit verbundenen höheren Wahrscheinlichkeit von atypischen Lateralisierungen in Personen mit Gehirnläsionen (Helmstaedter et al. 1994) problematisch. Neuere Studien mit funktioneller Bildgebung an gesunden Probanden legen einen Anteil von "atypischen" (rechtsseitigen) Sprachlateralisierern von 2%-4% bei Rechtshändern und 8%-27% bei Linkshändern nahe (Zangwill 1967; Pujol et al. 1999; Springer et al. 1999; Knecht et al. 2000b; Szaflarski et al. 2002; Floel et al. 2005). Bei der Interpretation dieser Daten ist zu bedenken, dass verschiedene Einteilungskriterien hinsichtlich rechtsdominant, linksdominant und bihemisphärisch sowie unterschiedliche Einschlusskriterien der Probanden zu stark divergierenden Ergebnissen führen können. Heute geht man davon aus, dass die Kategorien rechtsdominant, linksdominant und bilateral in dieser eindeutigen Form nicht bestehen, sondern dass es ein kontinuierliches Spektrum von starken Linkslateralisierern mit nur schwacher rechtshemisphärischer Komponente bis hin zu starken Rechtslateralisierern gibt (Loring et al. 1990b). So lieferten fTCD-Studien LIs über das gesamte Spektrum hinweg, von stark links bis stark rechts lateralisiert (Knecht et al. 1998a). Die Zuteilung zu den einzelnen Kategorien ist also von den verwendeten Tests und Zuteilungsgrenzen abhängig. Von Bedeutung ist insbesondere auch das Ausmaß der Händigkeitsausprägung der eingeschlossenen Probanden. Es gibt Hinweise darauf, dass stärkere Rechtshänder seltener atypische Sprachlateralisierungen zeigen als schwächere (Knecht et al. 2000b).

Auch wenn auf Grund dieser Variablen verschiedene Studienergebnisse untereinander teilweise nur schwer vergleichbar sind, untermauert der in der vorliegenden Studie gefundene Anteil von 3,3% atypischer Sprachlateralisierer unter gesunden Rechtshändern die neueren Studienergebnisse mittels funktioneller Bildgebung, verbunden mit der Erkenntnis, dass es in der Population gesunder Rechtshänder weniger atypische Sprachlateralisierer gibt als früher vermutet wurde.

4.2 Vergleich der drei Paradigmen

Stärke der Lateralisierung

Die Lateralisierungsindizes aller Paradigmen reichten von -12,35 bis +7,76. Im Vergleich der drei Paradigmen zeigte sich, dass sich die LIs in den beiden Testparadigmen "Schlauchfiguren" und "Memory" signifikant von denen des Wortgenerierungsparadigmas unterschieden. Im Durchschnitt zeigte sich für das Schlauchfigurenparadigma eine Rechtslateralisierung auf Gruppenniveau, während sich für die anderen beiden Paradigmen eine Linkslateralisierung ergab. Dies spiegelt die Summe der bereits diskutierten Individual-Lateralisierungen wider. Das Wortgenerierungsparadigma erwies sich als das Paradigma mit den durchschnittlich stärksten Lateralisierungen. Dies war auch so zu erwarten, da eine Funktion der nicht-sprachdominanten Hemisphäre mit ähnlich starker Lateralisierung wie Sprache bisher nicht bekannt ist.

In der vorliegenden Studie wurde eine positive Korrelation zwischen den einzelnen Lateralitätsindizes der Probanden im Schlauchfiguren- und im Memory-Paradigma gefunden. Dies deutet darauf hin, dass beide Paradigmen ähnliche zerebrale Leistungen einforderten, die ein bihemisphärisches Spektrum an kortikaler Aktivierung auslösten. In Zusammenschau mit dem Ausmaß der Rechtslateralisierungen in beiden Paradigmen scheint allerdings das Schlauchfigurenparadigma stärker als das Memoryparadigma rechts-hemisphärische Funktionen anzusprechen. Es bestand keine relevante Korrelation zwischen beiden Experimentalparadigmen und der Wortgenerierungsaufgabe. So kann gemutmaßt werden, dass die LIs der Paradigmen voneinander unabhängige kortikale Funktionen reflektieren und somit zumindest das Schlauchfigurenparadigma ein weitgehend non-verbales Paradigma darstellt.

Zeitpunkt der stärksten Lateralisierung

Nimmt man alle drei Paradigmen zusammen, lag der Zeitpunkt des größten Seitenunterschieds der Durchblutungsgeschwindigkeiten links gegenüber rechts zwischen 5s und 31s. Unter Berücksichtigung der verzögerten Blutflussantwort auf die neuronale Aktivierung lagen damit alle Werte innerhalb der Aktivierungsphase, was dafür spricht, dass die beobachteten Lateralisierungen

tatsächlich durch die mit den verschiedenen Paradigmen assoziierten kognitiven Aktivierungen bedingt sind.

Die Lateralitätsmaxima der beiden Testparadigmen Schlauchfiguren ($p=0,004$) und Memory lagen später als die des Kontrollparadigmas Wortgenerierung. Hier mag erneut eine Rolle spielen, dass es sich beim Wortgenerierungsparadigma um ein sehr einfaches Paradigma handelte, in das sich die Probanden nach jeder Ruhephase vergleichsweise schnell einzuarbeiten vermochten.

In 98,9% der Aktivierungsphasen aller Paradigmen zeigte sich das Lateralisierungsmaximum erst später als 10 Sekunden. Daraus lässt sich ableiten, dass Studien mit kürzerer Dauer der Aktivierungsphasen Gefahr laufen, das potenzielle Lateralisierungsmaximum nicht zu erreichen.

Steigerung der Blutflussgeschwindigkeit

Betrachtet man die Steigerung der Blutflussgeschwindigkeit während der Aktivierungsphase über alle drei Paradigmen hinweg, so finden sich Werte zwischen 2% und 35%. Rihs et al. fanden in ihrer Studie mit vier verschiedenen Paradigmen Werte zwischen 1,9% und 30% und damit ähnliche Ergebnisse (Rihs et al. 1995). Neben diesen interindividuell starken Schwankungen zeigte sich auch eine große Varianz zwischen den verschiedenen Paradigmen.

Im Vergleich der einzelnen Paradigmen fiel auf, dass die beiden Testparadigmen "Schlauchfiguren" und "Memory" im Durchschnitt eine höhere CBFV-Steigerung aufwiesen als das Wortgenerierungsparadigma. In diesem Zusammenhang muss die Schwierigkeit der Aufgabenstellung gesehen werden. Studien ergaben, dass schwierigere Anforderungen hinsichtlich räumlichen Denkens mit einer stärkeren Zunahme der Blutflussgeschwindigkeit einhergehen als leichtere (Serrati et al. 2000).

Zeitpunkt der maximalen Aktivierung

Der Zeitpunkt der maximalen Aktivierung lag über alle drei Paradigmen hinweg zwischen 3s und 30s nach Präsentation des Stimulus. Damit lag das Aktivierungsmaximum bei den meisten Probanden im mittleren Abschnitt der Aktivierungsphase. Bei insgesamt 14 Einzel-Paradigmen, davon 11 mal Schlauchfiguren und 3 mal Memory, lag das Maximum knapp nach Abschluss der Aktivierungsphase (28s-30s). Berücksichtigt man jedoch, dass die CBFV-

Steigerung der neuronalen Aktivierung mit einigen Sekunden Latenz nachläuft (Risberg 1986), dürften auch diese Maxima durch neuronale Aktivierungen in der Aktivierungsphase hervorgerufen worden sein. Insgesamt sprechen diese Ergebnisse dafür, dass die Steigerungen der Blutflussgeschwindigkeiten tatsächlich mit den Anforderungen der Aktivierungsphasen in Verbindung stehen. Im Vergleich der drei Paradigmen fiel auf, dass beim Wortgenerierungsparadigma das Maximum im Durchschnitt später auftrat als bei den anderen beiden Paradigmen, besonders im Vergleich zum Memory-Paradigma. Bei der Analyse der Ergebniskurven des Wortgenerierungsparadigmas zeigte sich bei 80% der Probanden ein zweigipfliger Kurvenverlauf. Ein ähnliches Bild wurde bereits früher beschrieben (Droste et al. 1989a; Varnadore et al. 2005). Berücksichtigt man die Latenz der CBFV-Antwort auf die neuronale Aktivierung, fiel das zweite Maximum in die Sprechphase (Compliancephase) des Wortgenerierungsparadigmas, in welcher die Probanden einige generierte Worte laut aussprechen sollten. Das zweite Maximum steht demnach mit der motorischen Komponente dieser Sprechphase und der damit verbundenen hohen Artefaktanfälligkeit in Zusammenhang. Es hat sich außerdem gezeigt, dass lautes Sprechen eine stärkere Aktivierung hervorruft als leises Denken von Wörtern (Droste et al. 1989b). Diese Vermutung wird durch die Beobachtung gestützt, dass sich bei den anderen beiden Paradigmen, die keine Sprechphase beinhalteten, auch kein zweigipfliger Kurvenverlauf fand. Zieht man nur die ersten Maxima zur Berechnung des durchschnittlichen Zeitpunkts der maximalen Aktivierung beim Wortgenerierungsparadigma heran, ist der Unterschied zum Memory-Paradigma nicht mehr signifikant. Das im Vergleich zum Memoryparadigma spätere Aktivierungsmaximum im Schlauchfigurenparadigma könnte damit zusammenhängen, dass gegen Ende der Aktivierungsphasen zur Bestätigung der Verdachtsperspektive verstärkt mentale Rotationsoperationen durchgeführt worden sein könnten.

4.3 Einflussfaktoren

4.3.1 Alter

In der vorliegenden Studie wurde ein Zusammenhang zwischen Alter und Lateralitätsindex im Wortgenerierungsparadigma im Sinne einer negativen Korrelation gefunden. In anderen Studien mit funktioneller Bildgebung wurde ebenfalls ein bei älteren Probanden durchschnittlich signifikant geringerer Lateralitätsindex gefunden (Orlandi and Murri 1996; Springer et al. 1999; Szaflarski et al. 2002). Allerdings war der Effekt auch in diesen Studien klein. Dies mag ein Grund dafür sein, warum er nicht in allen Studien gefunden worden ist (Vingerhoets and Stroobant 1999b). Grady et al. erklärten diesen relativen Lateralitätsverlust bei zunehmendem Alter mit Kompensationsmechanismen bei altersabhängigem Verlust von funktioneller Kapazität (Grady 1996). Die vorliegende Studie unterstützt mit ihrem Ergebnis eine solche Vermutung. Auch wenn der Effekt nach den Ergebnissen aller oben genannten Studien relativ schwach ausgeprägt ist, so stellt er sich doch stabil dar und wurde trotz teilweise eingeschränkter Altersspannbreiten in den Probandenkollektiven mit verschiedenen funktionellen bildgebenden Verfahren aufgezeigt. Grady et al. fanden den gleichen Effekt auch für visuelle Wahrnehmung und Gedächtnis (Grady 1996). In der vorliegenden Studie ergab sich allerdings kein relevanter Zusammenhang zwischen dem Alter der Probanden und den LIs im Schlauchfigurenparadigma, was sich mit den Ergebnissen früherer Studien deckt (Vingerhoets and Stroobant 1999b). Auch zwischen dem Alter und dem LI im Memoryparadigma wurde keine signifikante Korrelation gefunden. Studien mit größeren Probandenzahlen sind notwendig um zu überprüfen, ob eine schwache negative Korrelation zwischen Alter und LI auch für andere Kortexfunktionen besteht.

4.3.2 Ausmaß der Rechtshändigkeit

Es wurde kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Rechtshändigkeit und den Lateralitätsindizes der einzelnen Paradigmen gefunden. Angaben der Auswirkung der Händigkeit auf den Lateralitätsindex für visuell-räumliches Denken sind selten. Droste et al. fanden ebenfalls keinen signifikanten

Zusammenhang bei einer Studie an Links- und Rechtshändern (Droste et al. 1989a). Auch hier sind weitere Studien notwendig, um dies vollständig zu klären. Bezüglich der Auswirkung der Händigkeit auf den Lateralitätsindex von Wortgenerierungsparadigmen fanden auch Springer et al. keine Korrelation in ihrer fMRT-Studie (Springer et al. 1999), während Knecht et al. in ihrer fTCD-Studie einen solchen Zusammenhang belegen konnten (Knecht et al. 2000b). In letzterer Studie wurde ein negativer linearer Zusammenhang zwischen Ausmaß der Händigkeit und Wahrscheinlichkeit einer atypischen Lateralisierung gefunden. Szarflarski et al. fanden eine solche Korrelation für Personen mit Händigkeitsindizes zwischen -100 und +52 (Szarflarski et al. 2002). Nimmt man alle Studien zusammen, liegt die Vermutung nahe, dass ein Zusammenhang zwischen Händigkeitsindex und Lateralitätsindex bei Wortgenerierungsparadigmen erst dann zum Tragen kommt, wenn die Händigkeitsindex-Spannbreite der Probanden ausreichend groß ist. So wurde die Studie von Springer et al. nur mit Rechtshändern durchgeführt (Springer et al. 1999) und die vorliegende Studie nur mit starken Rechtshändern mit einem $LQ \geq +90$. Die Aussagekraft der vorliegenden Studie zu diesem Zusammenhang ist demnach als gering anzusehen.

4.3.3 Geschlecht

In der vorliegenden Studie konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen Geschlecht und den Lateralitätsindizes der drei Paradigmen gefunden werden. Einige Autoren gehen davon aus, dass Kortexfunktionen bei Männern stärker lateralisiert sind als bei Frauen. Metaanalytische Befunde zeigen, dass Frauen bei visuell-nonverbalen Aufgaben geringere Lateralisierungen zeigen als Männer (Voyer 1996). Insgesamt liefern bisherige Studien über Geschlechtsunterschiede hinsichtlich der Lateralisierung bei mentalen Rotationsaufgaben unterschiedliche Ergebnisse. Einige zeigen eine stärkere Lateralisierung zur rechten Hemisphäre bei Männern gegenüber Frauen (Johnson et al. 2002), andere Studien haben diesen Zusammenhang jedoch nicht belegen können (Deutsch et al. 1988). Die widersprüchlichen Befunde können vermutlich damit erklärt werden, dass die Lateralisierungsunterschiede zwischen den Geschlechtern nur gering sind. Der fehlende Zusammenhang in der vorliegenden Studie dürfte auch durch die geringe räumliche Auflösung von fTCD bedingt sein. In fMRT-Studien ist gezeigt

worden, dass sich die stärkere Lateralisierung bei Männern besonders auf den superioren Parietallappen bezieht (Thomsen et al. 2000).

Eine Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und dem Lateralitätsindex in Wortgenerierungsparadigmen wurde in Wada-Test-Studien (Loring et al. 1990b), fMRT-Studien (Frost et al. 1999; Pujol et al. 1999; Springer et al. 1999; Szaflarski et al. 2002), PET-Studien (Buckner et al. 1995) und anderen fTCD-Studien (Rihs et al. 1995; Rihs et al. 1999; Knecht et al. 2000a; Knecht et al. 2000b) nicht gefunden, so dass zu vermuten ist, dass ein solcher Zusammenhang tatsächlich nicht besteht.

Zudem konnte in der vorliegenden Studie kein signifikanter Leistungsunterschied zwischen männlichen und weiblichen Probanden im Schlauchfigurenversuch gefunden werden. Ergebnisse weniger Studien legen einen Vorteil männlicher Probanden für mentale Rotation nahe (Tapley and Bryden 1977; Voyer et al. 1995), während die Mehrzahl keinen Geschlechtsunterschied fand (Fischer and Pellegrino 1988; Voyer and Bryden 1990; Uecker and Obrzut 1993; Wendt and Risberg 1994; Rilea et al. 2004).

Bryden et al. fanden einen größeren Geschlechtsunterschied für dreidimensionale als für zweidimensionale Stimuli (Bryden et al. 1990). Dies mag den fehlenden Zusammenhang in einigen der genannten Studien erklären, nicht aber für die vorliegende, da hier Stimuli verwendet wurden, die sich die Probanden dreidimensional vorstellen mussten. Auch die Erklärung von Uecker und Obrzut, dass der Geschlechtsunterschied bei komplexen Figuren deutlicher hervortritt (Uecker and Obrzut 1993), kann in der vorliegenden Studie nicht entscheidend sein, da die verwendeten Schlauchfiguren zu den komplexesten Stimuli gehören, die bisher verwendet wurden. Schließlich ist auch die These von Rilea et al., dass der Effekt stärker ausgeprägt ist in Studien, die das ganze Gesichtsfeld gleichzeitig ansprechen als in solchen, die beide Gesichtshälften einzeln testen (Rilea et al. 2004), als Erklärung für die vorliegende Studie nicht anwendbar, da hier das ganze Gesichtsfeld beansprucht wurde. Es ist allerdings nicht auszuschließen, dass die Probandenzahl von 29 zu gering war, um einen möglichen schwachen Effekt signifikant darzustellen. Zudem ist zu betonen, dass in der vorliegenden Studie lediglich zwei Probanden keine Akademiker waren, weshalb die Übertragbarkeit auf die Gesamtbevölkerung nicht ohne Schwierigkeiten möglich erscheint.

4.4. Praktische Anwendbarkeit der Testparadigmen

Schlauchfigurenparadigma

Für räumliche Aufmerksamkeit ist gezeigt worden, dass fTCD in der Lage ist, die Lateralisierung in Übereinstimmung mit fMRT zu identifizieren. So ermittelten Jansen et al. eine übereinstimmende Lateralisierung bei 15 gesunden Probanden mit einem Linienhalbierungsparadigma (Jansen et al. 2004).

Für visuell-räumliches Denken ist eine Rechtslateralisierung bisher nur auf Gruppenniveau aufgezeigt worden. In einer Studie von Droste et al. fand sich für drei verschiedene visuell-räumliche Paradigmen (keines enthielt eine mentale Rotationskomponente) eine Rechtslateralisierung auf Gruppenniveau (Droste et al. 1989a).

Die gleiche Tendenz fand sich auch bei Rihs et al. für ein visuell-räumliches Paradigma, bei dem Unterschiede von komplexen geometrischen Formen aufgespürt werden sollten (Rihs et al. 1995; Rihs et al. 1999).

Ein ähnliches Paradigma verwendeten Bulla-Hellwig et al. (Bulla-Hellwig et al. 2005) und Hartje et al. (Hartje et al. 1994) und erhielten ebenfalls eine signifikante Lateralisierung nach rechts auf Gruppenlevel. Allen drei Arbeiten fehlt aber der Nachweis einer von Sprache unabhängigen Lateralisierung auf Individualniveau.

Mit dem in der vorliegenden Studie vorgestellten Schlauchfigurenparadigma ist es erstmals gelungen, eine Rechtslateralisierung für visuell-räumliches Denken unabhängig von Sprache auch auf Individualebene für einen großen Anteil der Probanden zu erhalten. Das einfach durchzuführende Schlauchfigurenparadigma bietet sich als Ergänzung zum Wortgenerierungsparadigma zur Abschätzung von Funktionen der nicht-sprachtragenden Hemisphäre an, um Hinweise auf mögliche postoperative Defizite bei Temporallappeneingriffen zu liefern. Dabei muss die Güte der Vorhersagen durch Studien an Patientenkollektiven eruiert werden.

Memoryparadigma

Der Vorteil von fMRT gegenüber fTCD bei der Lateralisierung von nonverbalem Gedächtnis beruht darauf, dass fMRT-Ergebnisse auf Grund der hohen räumlichen Auflösung besser lokalisieren können. Wegen der komplexen Anforderungen von Gedächtnisparadigmen an den Probanden und der Vielzahl an beteiligten Kortexregionen reflektieren fTCD-Ergebnisse hierbei in besonders hohem Maße eine Mischung aus neuronalen Aktivierungen verschiedener bihemisphärischer Hirnregionen. Das in der vorliegenden Studie vorgestellte Memory-Paradigma ist daher auch wegen der gezeigten Ergebnisse klinisch in dieser Form nicht in der Lage, im Sinn der Fragestellung die non-dominante Hemisphäre reliabel zu identifizieren oder deren Leistungen zu quantifizieren.

4.5 Konklusion und Ausblick

Bei dem Versuch, Kortexfunktionen der nicht-sprachdominanten Hemisphäre korrekt zu lateralisieren, waren die beiden getesteten Paradigmen unterschiedlich erfolgreich.

Mit dem Schlauchfigurenparadigma ist es erstmals gelungen, eine Rechtslateralisierung nicht nur auf Gruppenebene, sondern auch auf Individualebene für visuell-räumliches Denken bei über 2/3 der Probanden zu erzielen. Der Anteil der Linkslateralisierer ist für eine alleinige, unabhängige klinische Anwendung noch zu hoch. Dem wahrscheinlichsten Erklärungsmodell unterschiedlicher Bewältigungsstrategien folgend, erscheint es aber durchaus möglich, diesen Anteil noch zu reduzieren. Dazu sollten zunächst modifizierte Stimuli verwendet werden, um den Probanden die Lösung anhand bestimmter markanter Punkte der Figuren zu erschweren und eine tatsächliche räumliche Vorstellung zu erzwingen. Dazu sollten die Schlauchfiguren so verändert werden, dass keine Knoten oder Enden sichtbar sind.

Basierend auf den Ergebnissen des Schlauchfigurenparadigmas scheint es möglich, dass fTCD in der Lage ist, einen Beitrag in der präoperativen Epilepsiediagnostik zu leisten.

Auf der anderen Seite sollte in der vorliegenden Studie mit dem Memory-Paradigma die Lateralisierung von non-verbalem Gedächtnis überprüft werden. Der entgegen der Hypothese hohe Anteil von Linkslateralisierern deutet an, dass durch die Komplexität der Aufgabenstellung jedoch weitere Kortexfunktionen wie Sprache und Motorik in das Ergebnis mit einfließen und dieses schwer interpretierbar machten. Somit erscheint dieses Paradigma auf dem Gebiet der Lateralisierung von nonverbalem Gedächtnis in der jetzigen Form klinisch nicht einsetzbar.

5. Zusammenfassung

Einleitung: Vor vielen epilepsiechirurgischen Eingriffen an Patienten mit fokaler, pharmako-resistenter Epilepsie müssen eloquente Hirnareale identifiziert werden, um das Risiko für postoperative Leistungsdefizite abzuschätzen. Als diagnostischer Goldstandard für die Sprachlateralisierung gilt der Wada-Test. Bei diesem Verfahren wird eine Hemisphäre durch ein Barbiturat anästhesiert und die Leistung der anderen Gehirnhälfte für Sprache und Gedächtnis durch entsprechende Tests überprüft. Das Verfahren ist invasiv, teuer und mit einem Morbiditätsrisiko behaftet. Zudem sind Reliabilität und Validität für die Leistungserfassung der nicht-sprachtragenden Hemisphären reduziert. Deshalb sollen nicht-invasive Verfahren entwickelt werden, um den Wada-Test zu ersetzen. Die sprachtragende Hemisphäre kann bereits nicht-invasiv zuverlässig durch Anwendung von funktioneller transkranieller Dopplersonographie (fTCD) während eines Wortgenerierungsparadigmas identifiziert werden. Ziel dieser Studie war es, ein Paradigma zu entwickeln, das in ausreichendem Maße zur nicht-sprachdominanten Hemisphäre lateralisiert, so dass eloquente Kortexareale dieser Gehirnhälfte mittels fTCD identifiziert und evaluiert werden können.

Methoden: 35 gesunde Rechtshänder (19 männlich, 16 weiblich) zwischen 18 und 64 Jahren (Alter: $\bar{x} = 27,1 \pm 7,6$) wurden mittels fTCD untersucht. Bei dieser auf Ultraschall basierenden Methode wird die Blutflussgeschwindigkeit (cerebral blood flow velocity, CBFV) der Arteria cerebri media (ACM) beidseits kontinuierlich gemessen. Bei neuronaler Aktivierung steigt die CBFV aufgrund der neurovaskulären Kopplung an. Aus der CBFV-Differenz beider Seiten wird ein Lateralitätsindex (LI) berechnet, der ein Maß dafür ist, welche Hemisphäre stärker aktiviert wird. Die Probanden absolvierten während der Untersuchung am Computer zwei verschiedene Testparadigmen: Beim "Schlauchfigurenparadigma" führten die Probanden eine mentale Rotation einer dreidimensionalen Figur durch. Beim "Memoryparadigma" sollten non-verbale Gedächtnisleistungen lateralisiert werden. Zur Kontrolle von systematischen Fehlern wurde außerdem das Wortgenerierungsparadigma durchgeführt.

Ergebnisse: Fünf Probanden (14,3%) konnten wegen eines mangelnden Schallfensters oder unzureichender Fixierbarkeit der Sonden nicht untersucht werden. Im Wortgenerierungsparadigma lateralisierten 29/30 Probanden (96,7%) nach links. Der Proband mit atypischer Sprachlateralisierung wurde von der Auswertung der anderen beiden Versuche ausgenommen. Im Schlauchfigurenparadigma zeigte mit 21/29 Probanden (72,4%) eine signifikante Mehrheit eine rechtsseitige Lateralisierung ($\chi^2=5,828$, $p=0,016$). Dagegen lateralisierten im Memory-Paradigma nur 11/29 Probanden (37,9%) nach rechts ($\chi^2=1,690$, $p=0,194$). Die Lateralisierungen im Schlauchfigurenparadigma unterschieden sich damit signifikant von denen des Wortgenerierungsparadigmas ($\chi^2=28,624$, $p<0,001$) und des Memoryparadigmas ($\chi^2=5,906$, $p=0,015$). Es ergab sich eine positive Korrelation zwischen den LIs im Schlauchfiguren- und im Memoryparadigma ($R=0,493$, $p=0,007$), während die anderen LIs untereinander nicht korrelierten.

Diskussion: Mit dem Schlauchfigurenparadigma konnten mittels fTCD zum ersten Mal vorwiegend rechtshemisphärische Funktionen nicht nur auf Gruppenebene, sondern auch auf Individualebene stimuliert werden. Die vorwiegende Linkslateralisierung im Memoryparadigma lässt sich durch die Vermischung von Einspeicher- und Abrufprozessen, die Verbalisierbarkeit der Symbole und die motorische Komponente durch Führen der Mouse mit der rechten Hand erklären. Das Paradigma ist somit in der jetzigen Form zur Lateralisierung von non-verbalem Gedächtnis klinisch nicht einsetzbar. Es zeigte sich eine positive Korrelation zwischen den LIs dieser beiden Paradigmen, was darauf hindeutet, dass sie ähnliche zerebrale Leistungen einforderten, wobei das Schlauchfigurenparadigma mehr rechtshemisphärische Funktionen ansprach. Es bestand keine relevante Korrelation zwischen den LIs des Schlauchfiguren- und des Wortgenerierungsparadigmas, so dass gemutmaßt werden kann, dass die Paradigmen voneinander unabhängige kortikale Funktionen reflektieren und das Schlauchfigurenparadigma somit ein weitgehend non-verbales Paradigma ist. Die Ergebnisse legen nahe, dass das Schlauchfigurenparadigma komplementär zum Wortgenerierungsparadigma dazu eingesetzt werden kann, Funktionen der nicht-sprachtragenden Hemisphäre abzuschätzen und Hinweise auf mögliche postoperative Defizite bei Temporallappeneingriffen zu liefern. Die Güte der Vorhersagen muss durch Studien an Patientenkontrollen eruiert werden.

Referenzen

- Aaslid R. Visually evoked dynamic blood flow response of the human cerebral circulation. *Stroke* 1987; 18: 771-775.
- Aaslid R, Lindegaard KF, Sorteberg W, Nornes H. Cerebral autoregulation dynamics in humans. *Stroke* 1989; 20: 45-52.
- Acharya JN, Dinner DS. Use of the intracarotid amobarbital procedure in the evaluation of memory. *J Clin Neurophysiol* 1997; 14: 311-325.
- Ameriso SF, Mohler JG, Suarez M, Fisher M. Morning reduction of cerebral vasomotor reactivity. *Neurology* 1994; 44: 1907-1909.
- Annett M, Alexander MP. Atypical cerebral dominance: predictions and tests of the right shift theory. *Neuropsychologia* 1996; 34: 1215-1227.
- Baumgartner RW, Mathis J, Sturzenegger M, Mattle HP. A validation study on the intraobserver reproducibility of transcranial color-coded duplex sonography velocity measurements. *Ultrasound in Medicine and Biology* 1994; 20: 233-237.
- Binder JR, Swanson SJ, Hammeke TA, Morris GL, Mueller WM, Fischer M, Benbadis S, Frost JA, Rao SM, Haughton VM. Determination of language dominance using functional MRI: a comparison with the Wada test. *Neurology* 1996; 46: 978-984.
- Bishop CC, Powell S, Rutt D, Browse NL. Transcranial Doppler measurement of middle cerebral artery blood flow velocity: a validation study. *Stroke* 1986; 17: 913-915.
- Branch C, Milner B, Rasmussen T. Intracarotid sodium amytal for the lateralization of cerebral speech dominance; observations in 123 patients. *J Neurosurg* 1964; 21: 399-405.
- Bryden MP, George J, Inch R. Sex differences and the role of figural complexity in determining the rate of mental rotation. *Percept Mot Skills* 1990; 70: 467-477.
- Buckner RL, Raichle ME, Petersen SE. Dissociation of human prefrontal cortical areas across different speech production tasks and gender groups. *J Neurophysiol* 1995; 74: 2163-2173.
- Bulla-Hellwig M, Vollmer J, Gotzen A, Skreczek W, Hartje W. Hemispheric asymmetry of arterial blood flow velocity changes during verbal and visuospatial tasks. *Neuropsychologia* 2005; 34: 987-991.
- Chelune GJ. Hippocampal adequacy versus functional reserve: predicting memory functions following temporal lobectomy. *Arch Clin Neuropsychol* 1995; 10: 413-432.
- Cohen MS, Kosslyn SM, Breiter HC, DiGirolamo GJ, Thompson WL, Anderson AK, Brookheimer SY, Rosen BR, Belliveau JW. Changes in cortical activity during mental rotation. A mapping study using functional MRI. *Brain* 1996; 119 (Pt 1): 89-100.
- Conrad B, Klingelhofer J. Dynamics of regional cerebral blood flow for various visual stimuli. *Exp Brain Res* 1989; 77: 437-441.

Corballis MC, McLaren R. Winding one's ps and qs: mental rotation and mirror-image discrimination. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 1984; 10: 318-327.

Corballis MC, Sergent J. Hemispheric specialization for mental rotation. *Cortex* 1989a; 25: 15-25.

Corballis MC, Sergent J. Mental rotation in a commissurotomized subject. *Neuropsychologia* 1989b; 27: 585-597.

Cupini LM, Matteis M, Troisi E, Sabbadini M, Bernardi G, Caltagirone C, Silvestrini M. Bilateral simultaneous transcranial Doppler monitoring of flow velocity changes during visuospatial and verbal working memory tasks. *Brain* 1996; 119: 1249-1253.

Deppe M, Knecht S, Henningsen H, Ringelstein EB. AVERAGE: a Windows program for automated analysis of event related cerebral blood flow. *J Neurosci Methods* 1997; 75: 147-154.

Deppe M, Knecht S, Papke K, Lohmann H, Fleischer H, Heindel W, Ringelstein EB, Henningsen H. Assessment of hemispheric language lateralization: a comparison between fMRI and fTCD. *J Cereb Blood Flow Metab* 2000; 20: 263-268.

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

Detre JA, Maccotta L, King D, Alsop DC, Glosser G, D'Esposito M, Zarahn E, Aguirre GK, French JA. Functional MRI lateralization of memory in temporal lobe epilepsy. *Neurology* 1998; 50: 926-932.

Deutsch G, Bourbon WT, Papanicolaou AC, Eisenberg HM. Visuospatial tasks compared via activation of regional cerebral blood flow. *Neuropsychologia* 1988; 26: 445-452.

Diehl RR, Sitzer M, Hennerici M. Changes of cerebral blood flow velocity during cognitive activity. *Stroke* 1990; 21: 1236-1237.

Dinner DS, Luders H, Morris HH, Wyllie E, Kramer RE. Validity of intracarotid sodium amobarbital (Wada test) for evaluation of memory function. *Neurology* 1987; 37: 142.

Dodrill CB, Ojemann GA. An exploratory comparison of three methods of memory assessment with the intracarotid amobarbital procedure. *Brain Cogn* 1997; 33: 210-223.

Doppler C. Über das farbige Licht der Doppelsterne und einiger anderer Gestirne des Himmels. *Abhandl Königl Böm Ges Wiss* 1842.

Drager B, Knecht S. When finding words becomes difficult: is there activation of the subdominant hemisphere? *Neuroimage* 2002; 16: 794-800.

Droste DW, Harders AG, Rastogi E. A transcranial Doppler study of blood flow velocity in the middle cerebral arteries performed at rest and during mental activities. *Stroke* 1989a; 20: 1005-1011.

- Droste DW, Harders AG, Rastogi E. Two transcranial Doppler studies on blood flow velocity in both middle cerebral arteries during rest and the performance of cognitive tasks. *Neuropsychologia* 1989b; 27: 1221-1230.
- Evers S, Dannert J, Rodding D, Rotter G, Ringelstein EB. The cerebral haemodynamics of music perception. A transcranial Doppler sonography study. *Brain* 1999; 122 (Pt 1): 75-85.
- Farah MJ, Hammond KM. Mental rotation and orientation-invariant object recognition: dissociable processes. *Cognition* 1988; 29: 29-46.
- Fischer SC, Pellegrino JW. Hemisphere differences for components of mental rotation. *Brain Cogn* 1988; 7: 1-15.
- Floel A, Buyx A, Breitenstein C, Lohmann H, Knecht S. Hemispheric lateralization of spatial attention in right- and left-hemispheric language dominance. *Behav Brain Res* 2005; 158: 269-275.
- Floel A, Knecht S, Lohmann H, Deppe M, Sommer J, Drager B, Ringelstein EB, Henningsen H. Language and spatial attention can lateralize to the same hemisphere in healthy humans. *Neurology* 2001; 57: 1018-1024.
- Floel A, Lohmann H, Breitenstein C, Drager B, Buyx A, Henningsen H, Knecht S. Reproducibility of hemispheric blood flow increases during line bisectioning. *Clin Neurophysiol* 2002; 113: 917-924.
- Floel A, Poeppel D, Buffalo EA, Braun A, Wu CW, Seo HJ, Stefan K, Knecht S, Cohen LG. Prefrontal cortex asymmetry for memory encoding of words and abstract shapes. *Cereb Cortex* 2004; 14: 404-409.
- Fox PT, Raichle ME. Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1986; 83: 1140-1144.
- Frost JA, Binder JR, Springer JA, Hammeke TA, Bellgowan PS, Rao SM, Cox RW. Language processing is strongly left lateralized in both sexes. Evidence from functional MRI. *Brain* 1999; 122 (Pt 2): 199-208.
- Gabrieli JD, Brewer JB, Desmond JE, Glover GH. Separate neural bases of two fundamental memory processes in the human medial temporal lobe. *Science* 1997; 276: 264-266.
- Giller CA, Bowman G, Dyer H, Mootz L, Krippner W. Cerebral arterial diameters during changes in blood pressure and carbon dioxide during craniotomy. *Neurosurgery* 1993; 32: 737-741.
- Golby AJ, Poldrack RA, Brewer JB, Spencer D, Desmond JE, Aron AP, Gabrieli JD. Material-specific lateralization in the medial temporal lobe and prefrontal cortex during memory encoding. *Brain* 2001; 124: 1841-1854.
- Golby AJ, Poldrack RA, Illes J, Chen D, Desmond JE, Gabrieli JD. Memory lateralization in medial temporal lobe epilepsy assessed by functional MRI. *Epilepsia* 2002; 43: 855-863.
- Gomez SM, Gomez CR, Hall IS. Transcranial Doppler ultrasonographic assessment of intermittent light stimulation at different frequencies. *Stroke* 1990; 21: 1746-1748.

- Grady CL. Age-related changes in cortical blood flow activation during perception and memory. *Ann N Y Acad Sci* 1996; 777: 14-21.
- Grote CL, Wierenga C, Smith MC, Kanner AM, Bergen DC, Geremia G, Greenlee W. Wada difference a day makes: interpretive cautions regarding same-day injections. *Neurology* 1999; 52: 1577-1582.
- Gur RC, Gur RE, Skolnick BE. Effects of task difficulty on regional cerebral blood flow: Relationships with anxiety and performance. *Psychophysiology* 1988; 25: 392-299.
- Hamer HM, Wyllie E, Stanford L, Mascha E, Kotagal P, Wolgamuth B. Risk factors for unsuccessful testing during the intracarotid amobarbital procedure in preadolescent children. *Epilepsia* 2000; 41: 554-563.
- Harders AG, Laborde G, Droste DW, Rastogi E. Brain activity and blood flow velocity changes: A transcranial Doppler study. *International Journal of Neuroscience* 1989; 47: 91-102.
- Harris IM, Egan GF, Sonkkila C, Tochon-Danguy HJ, Paxinos G, Watson JD. Selective right parietal lobe activation during mental rotation: a parametric PET study. *Brain* 2000; 123 (Pt 1): 65-73.
- Hartje W, Ringelstein EB, Kistingner B, Fabianek D, Willmes K. Transcranial Doppler ultrasonic assessment of middle cerebral artery blood flow velocity changes during verbal and visuospatial cognitive tasks. *Neuropsychologia* 1994; 32: 1443-1452.
- Helmstaedter C, Kurthen M, Linke DB, Elger CE. Right hemisphere restitution of language and memory functions in right hemisphere language-dominant patients with left temporal lobe epilepsy. *Brain* 1994; 117 (Pt 4): 729-737.
- Helmstaedter C, Kurthen M, Linke DB, Elger CE. Patterns of language dominance in focal left and right hemisphere epilepsies: relation to MRI findings, EEG, sex, and age at onset of epilepsy. *Brain Cogn* 1997; 33: 135-150.
- Jansen A, Floel A, Deppe M, van Randenborgh J, Drager B, Kanowski M, Knecht S. Determining the hemispheric dominance of spatial attention: a comparison between fTCD and fMRI. *Hum Brain Mapp* 2004; 23: 168-180.
- Johnson BW, McKenzie KJ, Hamm JP. Cerebral asymmetry for mental rotation: effects of response hand, handedness and gender. *Neuroreport* 2002; 13: 1929-1932.
- Karnath HO, Thier P. *Neuropsychologie*. Springer Berlin, Heidelberg, New York 2002.
- Kelley RE, Chang JY, Scheinman NJ, Levin BE, Duncan RC, Lee SC. Transcranial Doppler assessment of cerebral flow velocity during cognitive tasks. *Stroke* 1992; 24: 614-615.
- Kelley RE, Chang JY, Suzuki S, Levin BE, Reyes-Iglesias Y. Selective increase in the right hemisphere transcranial Doppler velocity during a spatial task. *Cortex* 1993; 29: 45-52.
- Kelley WM, Miezin FM, McDermott KB, Buckner RL, Raichle ME, Cohen NJ, Ollinger JM, Akbudak E, Conturo TE, Snyder AZ, Petersen SE. Hemispheric specialization in human dorsal frontal cortex and medial temporal lobe for verbal and nonverbal memory encoding. *Neuron* 1998; 20: 927-936.

Knake S, Haag A, Hamer HM, Dittmer C, Bien S, Oertel WH, Rosenow F. Language lateralization in patients with temporal lobe epilepsy: a comparison of functional transcranial Doppler sonography and the Wada test. *Neuroimage* 2003; 19: 1228-1232.

Knake S, Haag A, Rosenow F. Intracarotid amobarbital test and fTCD in the lateralization of memory and language. In: Rosenow F, Luders HO, editors. *Presurgical Assessment of the Epilepsies with Clinical Neurophysiology and Functional Imaging*. Cleveland: Elsevier, 2004.

Knecht S, Deppe M, Backer M, Ringelstein EB, Henningsen H. Regional cerebral blood flow increases during preparation for and processing of sensory stimuli. *Exp Brain Res* 1997; 116: 309-314.

Knecht S, Deppe M, Drager B, Bobe L, Lohmann H, Ringelstein E, Henningsen H. Language lateralization in healthy right-handers. *Brain* 2000a; 123: 74-81.

Knecht S, Deppe M, Ebner A, Henningsen H, Huber T, Jokeit H, Ringelstein EB. Noninvasive determination of language lateralization by functional transcranial Doppler sonography: a comparison with the Wada test. *Stroke* 1998a; 29: 82-86.

Knecht S, Deppe M, Ringelstein EB, Wirtz M, Lohmann H, Drager B, Huber T, Henningsen H. Reproducibility of functional transcranial Doppler sonography in determining hemispheric language lateralization. *Stroke* 1998b; 29: 1155-1159.

Knecht S, Drager B, Deppe M, Bobe L, Lohmann H, Floel A, Ringelstein EB, Henningsen H. Handedness and hemispheric language dominance in healthy humans. *Brain* 2000b; 123: 2512-2518.

Knecht S, Henningsen H, Deppe M, Huber T, Ebner A, Ringelstein EB. Successive activation of both cerebral hemispheres during cued word generation. *Neuroreport* 1996; 7: 820-824.

Kodaira K, Fujishiro K, Wada T, Maie K, Sato T, Tsukiyama E, Fukumoto T, Uchida T, Yamazaki S, Okamura T. A study on cerebral nicotine receptor distribution, blood flow, oxygen consumption, and other metabolic activities: a study on the effects of smoking on carotid and cerebral artery blood flow. *Yakubutsu Seishin Kodo* 1993; 13: 157-165.

Kosslyn SM, DiGirolamo GJ, Thompson WL, Alpert NM. Mental rotation of objects versus hands: neural mechanisms revealed by positron emission tomography. *Psychophysiology* 1998; 35: 151-161.

Lohmann H, Drager B, Muller-Ehrenberg S, Deppe M, Knecht S. Language lateralization in young children assessed by functional transcranial Doppler sonography. *Neuroimage* 2005; 24: 780-790.

Loring DW, Lee GP, Meador KJ, Flanigin HF, Smith JR, Figueroa RE, Martin RC. The intracarotid amobarbital procedure as a predictor of memory failure following unilateral temporal lobectomy. *Neurology* 1990a; 40: 605-610.

Loring DW, Meador KJ, Lee GP, Murro AM, Smith JR, Flanigin HF, Gallagher BB, King DW. Cerebral language lateralization: evidence from intracarotid amobarbital testing. *Neuropsychologia* 1990b; 28: 831-838.

Markus HS, Boland M. Cognitive activity monitored by non-invasive measurement of cerebral blood flow velocity and its application to the investigation of cerebral dominance. *Cortex* 1992; 28: 575-581.

Martin A, Wiggs CL, Weisberg J. Modulation of human medial temporal lobe activity by form, meaning, and experience. *Hippocampus* 1997; 7: 587-593.

Mateer CA, Dodrill CB. Neuropsychological and linguistic correlates of atypical language lateralization: evidence from sodium amytal studies. *Hum Neurobiol* 1983; 2: 135-142.

Matteis M, Caltagirone C, Troisi E, Vernieri F, Monaldo BC, Silvestrini M. Changes in cerebral blood flow induced by passive and active elbow and hand movements. *J Neurol* 2001; 248: 104-108.

Matteis M, Silvestrini M, Troisi E, Cupini LM, Caltagirone C. Transcranial doppler assessment of cerebral flow velocity during perception and recognition of melodies. *J Neurol Sci* 1997; 149: 57-61.

McCartney JP, Thomas-Lukes KM, Gomez CR. *Handbook of Transcranial Doppler*. Springer-Verlag, New York 1997.

McGlone J, MacDonald BH. Reliability of the sodium amobarbital test for memory. *Journal of Epilepsy* 1989; 2: 31-39.

Milner B, Branch C, Rasmussen T. Study of short-term memory after intracarotid injection of sodium amytal. *Trans Am Neurol Assoc* 1962; 87: 224-226.

Njemanze PC, Gomez CR, Horenstein S. Cerebral lateralization and color perception: a transcranial Doppler study. *Cortex* 1992; 28: 69-75.

Novelly RA, Williamson PD. Incidence of falsepositive memory impairment in the intracarotid Amytal procedure. *Epilepsia* 1989; 30: 711.

Oldfield R.C. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 1971; 9: 97-113.

Orlandi G, Murri L. Transcranial Doppler assessment of cerebral flow velocity at rest and during voluntary movements in young and elderly healthy subjects. *International Journal of Neuroscience* 1996; 84: 45-53.

Osmon DC, Panos J, Kautz P, Gandhavadi B. Crossed aphasia in a dextral: a test of the Alexander-Annett theory of anomalous organization of brain function. *Brain Lang* 1998; 63: 426-438.

Papanicolaou AC, Deutsch G, Bourbon WT, Will KW, Loring DW, Eisenberg HM. Convergent evoked potential and cerebral blood flow evidence of task-specific hemispheric differences. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1987; 66: 515-520.

Pedersen PM, Jorgensen HS, Nakayama H, Raaschou HO, Olsen TS. Aphasia in acute stroke: incidence, determinants, and recovery. *Ann Neurol* 1995; 38: 659-666.

Peronnet F, Farah MJ. Mental rotation: an event-related potential study with a validated mental rotation task. *Brain Cogn* 1989; 9: 279-288.

- Pujol J, Deus J, Losilla JM, Capdevila A. Cerebral lateralization of language in normal left-handed people studied by functional MRI. *Neurology* 1999; 52: 1038-1043.
- Rasmussen T, Milner B. The role of early left-brain injury in determining lateralization of cerebral speech functions. *Ann N Y Acad Sci* 1977; 299: 355-369.
- Rausch R, Risinger M. Intracarotid sodium amobarbital procedure. In Boulton, A A , and Baker, G B (eds) *Neuromethods*(Vol 17), Humana Press, Clifton, NJ, pp 127-146 1990.
- Rausch R, Silfvenius H, Wieser HG, Dodrill CB, Meador KJ, Jones-Gotman M. Intraarterial amobarbital procedures. In Engel, J Jr , *Surgical treatment of the epilepsies*(2nd ed), Raven Press, New York, NY, pp 341-357 1993.
- Rausch R, Walsh GO. Right-hemisphere language dominance in right-handed epileptic patients. *Arch Neurol* 1984; 41: 1077-1080.
- Richter W, Somorjai R, Summers R, Jarmasz M, Menon RS, Gati JS, Georgopoulos AP, Tegeler C, Ugurbil K, Kim SG. Motor area activity during mental rotation studied by time-resolved single-trial fMRI. *J Cogn Neurosci* 2000; 12: 310-320.
- Rihs F, Gutbrod K, Gutbrod B, Steiger HJ, Sturzenegger M, Mattle HP. Determination of cognitive hemispheric dominance by "stereo" transcranial Doppler sonography. *Stroke* 1995; 26: 70-73.
- Rihs F, Sturzenegger M, Gutbrod K, Schroth G, Mattle HP. Determination of language dominance: Wada test confirms functional transcranial Doppler sonography. *Neurology* 1999; 52: 1591-1596.
- Rilea SL, Roskos-Ewoldsen B, Boles D. Sex differences in spatial ability: a lateralization of function approach. *Brain Cogn* 2004; 56: 332-343.
- Ringelstein EB, Kahlscheuer B, Niggemeyer E, Otis SM. Transcranial Doppler sonography: anatomical landmarks and normal velocity values. *Ultrasound Med Biol* 1990; 16: 745-761.
- Risberg J. Regional cerebral blood flow in neuropsychology. *Neuropsychologia* 1986; 24: 135-140.
- Risse GL, Gates JR, Fangman MC. A reconsideration of bilateral language representation based on the intracarotid amobarbital procedure. *Brain Cogn* 1997; 33: 118-132.
- Robertson LC, Lamb MR. Neuropsychological contributions to theories of part/whole organization. *Cognit Psychol* 1991; 23: 299-330.
- Rosenow F, Luders H. Presurgical evaluation of epilepsy. *Brain* 2001; 124: 1683-1700.
- Schnittger C, Johannes S, Munte TF. Transcranial Doppler assessment of cerebral blood flow velocity during visual spatial selective attention in humans. *Neurosci Lett* 1996; 214: 41-44.
- Serrati C, Finocchi C, Calautti C, Bruzzone GL, Colucci M, Gandolfo C, Del Sette M, Lantieri PB, Favale E. Absence of hemispheric dominance for mental rotation ability: a transcranial Doppler study. *Cortex* 2000; 36: 415-425.

Siegel-Hinson RI, McKeever WF. Hemispheric specialisation, spatial activity experience, and sex differences on tests of mental rotation ability. *Laterality* 2002; 7: 59-74.

Silvestrini M, Cupini LM, Matteis M, Troisi E, Caltagirone C. Bilateral simultaneous assessment of cerebral flow velocity during mental activity. *Cereb Blood Flow Metab* 1994; 14: 643-648.

Simkins-Bullock J. Beyond speech lateralization: a review of the variability, reliability, and validity of the intracarotid amobarbital procedure and its nonlanguage uses in epilepsy surgery candidates. *Neuropsychol Rev* 2000; 10: 41-74.

Sitzer M, Knorr U, Seitz RJ. Cerebral hemodynamics during sensorimotor activation in humans. *J Appl Physiol* 1994; 77: 2804-2811.

Springer JA, Binder JR, Hammeke TA, Swanson SJ, Frost JA, Bellgowan PS, Brewer CC, Perry HM, Morris GL, Mueller WM. Language dominance in neurologically normal and epilepsy subjects: a functional MRI study. *Brain* 1999; 122 (Pt 11): 2033-2046.

Squire LR, Knowlton BJ. The medial temporal lobe, the hippocampus, and the memory systems of the brain. In: Gazzaniga MS (Ed), *The new cognitive neurosciences*, MIT Press, Cambridge, 765-779 2000.

Strauss E, Wada J. Lateral preferences and cerebral speech dominance. *Cortex* 1983; 19: 165-177.

Stroobant N, Vingerhoets G. Transcranial Doppler ultrasonography monitoring of cerebral hemodynamics during performance of cognitive tasks: a review. *Neuropsychol Rev* 2000; 10: 213-231.

Sturzenegger M, Newell DW, Aaslid R. Visually evoked blood flow response assessed by simultaneous two-channel transcranial Doppler using flow velocity averaging. *Stroke* 1996; 27: 2256-2261.

Szaflarski JP, Binder JR, Possing ET, McKiernan KA, Ward BD, Hammeke TA. Language lateralization in left-handed and ambidextrous people: fMRI data. *Neurology* 2002; 59: 238-244.

Tapley SM, Bryden MP. An investigation of sex differences in spatial ability: mental rotation of three-dimensional objects. *Can J Psychol* 1977; 31: 122-130.

Thomsen T, Hugdahl K, Ersland L, Barndon R, Lundervold A, Smievoll AI, Roscher BE, Sundberg H. Functional magnetic resonance imaging (fMRI) study of sex differences in a mental rotation task. *Med Sci Monit* 2000; 6: 1186-1196.

Troisi E, Silvestrini M, Matteis M, Monaldo BC, Vernieri F, Caltagirone C. Emotion-related cerebral asymmetry: hemodynamics measured by functional ultrasound. *J Neurol* 1999; 246: 1172-1176.

Tulving E, Kapur S, Craik FI, Moscovitch M, Houle S. Hemispheric encoding/retrieval asymmetry in episodic memory: positron emission tomography findings. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994; 91: 2016-2020.

- Uecker A, Obrzut JE. Hemisphere and gender differences in mental rotation. *Brain Cogn* 1993; 22: 42-50.
- Varnadore AE, Roberts AE, McKinney WM. Modulations in cerebral hemodynamics under three response requirements while solving language-based problems: a transcranial Doppler study. *Neuropsychologia* 2005; 35: 1209-1214.
- Vingerhoets G, Stroobant N. Between-task habituation in functional transcranial Doppler ultrasonography. *Neuroreport* 1999a; 10: 3185-3189.
- Vingerhoets G, Stroobant N. Lateralization of cerebral blood flow velocity changes during cognitive tasks. A simultaneous bilateral transcranial Doppler study. *Stroke* 1999b; 30: 2152-2158.
- Vingerhoets G, Stroobant N. Reliability and validity of day-to-day blood flow velocity reactivity in a single subject: an fTCD study. *Ultrasound Med Biol* 2002; 28: 197-202.
- Vollmer-Haase J, Finke K, Hartje W, Bulla-Hellwig M. Hemispheric dominance in the processing of J.S. Bach fugues: a transcranial Doppler sonography (TCD) study with musicians. *Neuropsychologia* 1998; 36: 857-867.
- Voyer D. Effect of practice on laterality in a mental rotation task. *Brain Cogn* 1995; 29: 326-335.
- Voyer D. On the magnitude of laterality effects and sex differences in functional lateralities. *Laterality* 1996; 1: 51-83.
- Voyer D, Bryden MP. Gender, level of spatial ability, and lateralization of mental rotation. *Brain Cogn* 1990; 13: 18-29.
- Voyer D, Voyer S, Bryden MP. Magnitude of sex differences in spatial abilities: a meta-analysis and consideration of critical variables. *Psychol Bull* 1995; 117: 250-270.
- Wada JA. Clinical experimental observations of carotid artery injections of sodium amytal. *Brain Cogn* 1997; 33: 11-13.
- Wendt PE, Risberg J. Cortical activation during visual spatial processing: relation between hemispheric asymmetry of blood flow and performance. *Brain Cogn* 1994; 24: 87-103.
- Woods RP, Dodrill CB, Ojemann GA. Brain injury, handedness, and speech lateralization in a series of amobarbital studies. *Ann Neurol* 1988; 23: 510-518.
- Zangwill OL. Speech and the minor hemisphere. *Acta Neurol Psychiatr Belg* 1967; 67: 1013-1020.
- Zatorre RJ. Perceptual asymmetry on the dichotic fused words test and cerebral speech lateralization determined by the carotid sodium amytal test. *Neuropsychologia* 1989; 27: 1207-1219.
- Zwan Avd, Hillen B. Review of the variability of the territories of the major cerebral arteries. *Stroke* 1991; 22: 1078-1084.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Johannes Dorst
Geburtsdatum: 06.12.1978
Geburtsort: Kassel
Familienstand: ledig
Konfession: römisch-katholisch

Schullaufbahn

1985-1989: Grundschule Helenental, Bad Wildungen
1989-1998: Gustav-Stresemann-Gymnasium, Bad Wildungen
15.06.1998: Abitur

Wehrpflicht

1998-1999: Burgwaldkaserne Frankenberg

Studium

10/1998-05/2006 Medizinstudium an der Philipps-Universität Marburg
09/2001 Physikum
09/2002 1. Staatsexamen
09/2004 2. Staatsexamen
05/2006 3. Staatsexamen

Praktisches Jahr

04/2005-08/2005 Chirurgie am St. Luke's Hospital, Malta
08/2005-11/2005 Neurologie am Universitätsklinikum Marburg
11/2005-03/2006 Innere Medizin am Universitätsklinikum Marburg

Berufliche Laufbahn:

Seit 09/2006 Assistenzarzt in der Neurologischen Klinik der Universität Ulm

Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer in Marburg waren:

Herr Prof. Dr. Aumüller
Herr PD Dr. Barth
Herr Prof. Dr. Dr. Basler
Frau Prof. Dr. Baum
Herr Prof. Dr. Behr
Herr Prof. Dr. Bien
Herr Prof. Dr. Cetin
Herr Prof. Dr. Daut
Herr Prof. Dr. Eilers
Herr Prof. Dr. Görg
Herr Prof. Dr. Grzeschik
Herr Prof. Dr. Gudermann
Herr PD Dr. Hamer
Herr Prof. Dr. Kern
Herr Prof. Dr. Klose
Herr PD Dr. Köhler
Herr Prof. Dr. Koolmann
Herr Prof. Dr. Kretschmer
Herr PD Dr. Kuhlmann
Herr Prof. Dr. Lill
Frau Prof. Dr. Löffler
Herr Prof. Dr. Maisch
Herr Prof. Dr. Moll
Herr Prof. Dr. Moosdorf
Herr Prof. Dr. Dr. Mueller
Herr Prof. Dr. Oertel
Herr Prof. Dr. Remschmidt
Herr Prof. Dr. Renz
Herr Prof. Dr. Richter
Herr Prof. Dr. Röhm
Herr Prof. Dr. Rosenow
Herr Prof. Dr. Schnabel
Herr Prof. Dr. Seitz
Herr Prof. Dr. Sommer
Frau Prof. Dr. Steiniger
Herr Prof. Dr. Vogelmeier
Herr Prof. Dr. Voigt
Herr Prof. Dr. Weihe

Danksagung

Für den erfolgreichen Abschluss der vorliegenden Arbeit schulde ich vielen Menschen meinen herzlichen Dank.

An erster Stelle möchte ich meinem Doktorvater, Herrn PD Dr. Hajo Hamer, danken, der mir viel Vertrauen entgegengebracht und mich in schwierigen Situationen mit seiner Diskussionsbereitschaft und seinen wertvollen Ratschlägen unterstützt hat.

Großen Dank schulde ich meinen Kollegen der Epilepsie-Arbeitsgruppe der Neurologischen Klinik Marburg, speziell Frau Anja Haag. Die Zusammenarbeit war eine wichtige Voraussetzung für das Entstehen und das Gelingen der Arbeit. In zahlreichen Diskussionen hat sie mir wertvolle Anregungen und fundierte Empfehlungen für meine wissenschaftliche Arbeit gegeben. Ihre weit reichende Unterstützung umschloss zudem Hilfe bei statistischen Fragen, Organisation und Methodik. Ganz herzlich möchte ich mich auch bei Frau Dr. Susanne Knake bedanken, die mich ebenfalls mit ihrem Expertenwissen bei der Durchführung der Arbeit unterstützte.

Ganz besonders bedanke ich mich bei meiner Familie und meinen Freunden, die mich nicht nur zur Durchführung motivierten, sondern sich teilweise auch selbst als Probanden zur Verfügung stellten und so einen außerordentlich wichtigen Beitrag zum Gelingen des Forschungsprojektes lieferten.

Marburg, März 2007

Johannes Dorst

Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin Marburg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel „Identifizierung von eloquenten Kortexarealen der nicht-dominanten Hemisphäre mittels funktioneller transkranieller Dopplersonographie: Überprüfung einer mentalen Rotationsaufgabe und eines Memoryparadigmas“ im Zentrum für Nervenheilkunde der Philipps-Universität Marburg unter Leitung von Herrn PD Dr. Hajo Hamer mit Unterstützung durch Frau Anja Haag und Frau Dr. Susanne Knake ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe. Ich habe bisher an keinem in- oder ausländischen Medizinischen Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Marburg, 11.03.2007

Johannes Dorst