

Beeinträchtigung frontomedianer Funktionen bei Schädel-Hirn-Trauma

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

Dr. med.

an der medizinischen Fakultät

der Universität

Leipzig

eingereicht von: Barbara Ettrich
geboren am 12.4. 1976 in Tübingen

angefertigt am: Max-Planck-Institut für
Kognitions- und Neurowissenschaften, Leipzig

Betreuer: PD Dr. med. habil. Matthias L. Schroeter

Beschluss über die Verleihung des Doktorgrades vom 23.02.2011

Danksagung

Ich möchte mich bei allen Menschen bedanken, die auf unterschiedlichste Art und Weise mich und das Entstehen dieser Arbeit in den letzten Jahren begleitet haben. Ohne die Diskussionen mit ihnen, ihre tätige Mithilfe oder einfach ihren Zuspruch hätte diese Dissertation nicht in dieser Form entstehen können.

Mein Dank gilt in erster Linie meinem Betreuer Matthias Schroeter, mit dem gemeinsam es immer wieder gelang neue Motivation für die Dissertation und die daraus entstandenen Veröffentlichungen zu schöpfen, sowie den Mitarbeitern im MPI, die mir mit Rat und Tat zur Seite standen. Insbesondere möchte ich hier Stefan Zysset und Mareike Menz nennen. Marcel Brass und Stefan Zysset danke ich zudem herzlich für das Überlassen der Abbildungen zu den Versuchsabläufen und zu ihren Studienergebnissen.

Dank gilt auch allen Menschen, die mir im privaten Leben - noch ohne oder später dann mit Kind - den Rücken frei gehalten und es mir somit ermöglicht haben, die Promotion fertig zu stellen. Dies gilt im Besonderen für meine Eltern, für Udo Fries, meinen ehemaligen Freund und Partner, und Ingo Augsten, den Vater der wunderbarsten Tochter dieser Erde.

Glossar

ANOVA	analysis of variance
BADS	Behavioral Assesment of the Dysexecutive Syndrom
BOLD	Blood Oxygenation Level Dependent
bzw.	beziehungsweise
CVLT	California Verbal Learning Test
DAI	diffuse axonale Schädigung
dIPFC	dorsolateraler Präfrontalkortex
DTI	Diffusion Tensor Imaging
EEG	Elektro- Enzephalographie
EPI	Echo Planar Imaging
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
FOV	Field of View
FWHM	full width at half maximum
HRF	hämodynamische Responsefunktion
LCD	liquid crystal display
LIPSIA	Leipzig Image Processing and Statistical Inference Algorithmu
MDEFT	Modified Driven Equilibrium Fourier Transform
MR-	Magnetresonanz-
MRT	Magnetresonanztomographie
NPI	Neuropsychiatrisches Inventar
o.ä.	oder ähnliches
PET	Positronen Emissions Tomographie
SD	Standardabweichung
SPECT	Single Photon Emissions Computer Tomographie
SPM	Statistical Parametric Map
TAP	Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung
TE	Time of Echo
TR	Time to repeat
vIPFC	ventrolateraler Präfrontalkortex
vs	versus
WMS-R	Wechsler Memory Scale-Revised

Inhaltsverzeichnis

0. Einleitung	1
I. Theoretischer Teil	5
1. Schädel-Hirn-Trauma	6
1.1. Epidemiologie	6
1.2. Klassifikation	7
1.3. Schädigungsmechanismen und ihr Korrelat in der Bildgebung	8
1.4. Neuropsychologische Symptome	13
2. Strukturelle Organisation des Frontalhirns	15
2.1. Regionen des Frontallappens	15
2.2. Regionen des Präfrontalkortex	15
2.3. Zytoarchitektonik des Präfrontalkortex	17
3. Ansätze zur Untersuchung der Frontalhirnfunktion	18
3.1. Unterdrückung von Handlungsimitation	18
3.2. Die Stroop-Interferenz	21
3.3. Evaluatives Urteilen	24
II. Methodisches Vorgehen	29
4. Die funktionelle Magnetresonanztomographie	30
4.1. Physikalische Grundlagen	31
4.2. Physiologische Grundlagen	36
4.3. Auswertemethoden	38

5. Neuropsychologische Testbatterie	44
5.1. Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP)	44
5.2. Behavioral Assesment of the Dysexecutive Syndrom (BADS)	44
5.3. Wechsler Memory Scale (WMS-R)	45
5.4. California Verbal Learning Test (CVLT)	45
5.5. Neuropsychiatrisches Inventar (NPI)	46
III. Empirischer Teil	47
6. Auswahl der Versuchspersonen	48
7. Unterdrückung von Handlungsimitation bei Schädel-Hirn-Trauma	50
7.1. Fragestellung	50
7.2. Versuchspersonen	51
7.3. Experiment 1: Unterdrückung von Handlungsimitation	51
7.3.1. Methode	51
7.3.2. Ergebnisse	56
7.4. Experiment 2: Farb-Wort-Interferenz nach Stroop	58
7.4.1. Methode	58
7.4.2. Ergebnisse	59
7.5. Korrelation mit den Ergebnissen neuropsychologischer Tests	62
7.6. Diskussion der behavioralen Experimente	63
8. Evaluatives Urteilen bei Schädel-Hirn-Trauma	67
8.1. Fragestellung	67
8.2. Versuchspersonen	68
8.3. Methode	68
8.4. Ergebnisse	73
8.4.1. Verhaltensdaten	73
8.4.2. FMRT-Daten	75
8.5. Diskussion	80
9. Ausblick	85
Literaturverzeichnis	86

0. Einleitung

Die Fähigkeit zur Unterdrückung von Handlungsimitation spielt im Alltag, insbesondere in sozialen Situationen, eine wichtige Rolle. So gilt Handlungsimitation zwar als wichtige Voraussetzung für das Erlernen motorischer, kommunikativer und sozialer Fähigkeiten (v.a. im Kindesalter) (Piaget, 1969; Tomasello et al., 1993; Byrne, 1995; Byrne & Russon, 1998), später ist jedoch die Fähigkeit zur Unterdrückung von Handlungsimitation sinnvoll, um beispielsweise eigene Ziele verfolgen zu können.

Die Interferenzkontrolle, d.h. die Fähigkeit überlernte Antworttendenzen zu unterdrücken, ist ebenfalls zur erfolgreichen Alltagsbewältigung notwendig, beispielsweise dann, wenn man in Situationen gelangt, in denen bisher verwendete Bewältigungsstrategien nicht erwünscht sind. Will man etwa (vorausgesetzt man hat in einem Land mit Rechtsverkehr das Fahren erlernt und diesbezüglich auch bereits extensiv Erfahrungen gesammelt) England mit einem Mietauto erkunden, so sieht man sich mit dem Linksverkehr konfrontiert. Ist der Prozess des Autofahrens bereits automatisiert, würde nun das gewohnte Fahrverhalten einsetzen. Mangelnde Interferenzkontrolle hätte in diesem Fall verheerende Folgen.

Eine dritte alltagsrelevante Fähigkeit ist die zu evaluativem Urteilen. Evaluatives Urteilen ist zentraler Bestandteil vieler Entscheidungsprozesse, da stets Alternativen, Eigenschaften, Risiken u.v.m. gegeneinander abgewogen werden müssen (Hogarth, 1987). Da hierbei der persönliche Hintergrund in Form von Wissen, Vorlieben, Gewohnheiten und religiösen, sozialen oder ethischen Wertvorstellungen mit einbezogen wird, ist diese Art des Urteilens die Voraussetzung dafür Entscheidungen treffen zu können, die dem Individuum entsprechen.

Für jede der drei genannten Fähigkeiten spielt der Frontalkortex eine wichtige Rolle, was v.a. in den letzten Jahren durch zahlreiche behaviorale Studien und Studien mit bildgebenden Verfahren zunehmend deutlich wurde (z.B. Luria, 1980; Lhermitte et al., 1986; Casey et al., 1997; Garavan et al., 1999; Stroop, 1935; Zysset et al., 2001; Brown et al., 1999; Zysset et al., 2002, 2003). Dank dieser Studien (für eine ausführlichere Dar-

stellung siehe Kapitel 3 auf Seite 18) hat man heute bereits eine recht genaue Vorstellung davon, welche Hirnareale wesentlich an der Ausführung der beschriebenen Funktionen beteiligt sind.

Was passiert jedoch, wenn diese Hirnareale nicht zur Verfügung stehen? Wie gehen Personen, die durch Unfälle (z.B. Schädel-Hirn-Traumata), Tumore, zerebrovaskuläre Erkrankungen o.ä. Gehirnläsionen im Präfrontalkortex erlitten haben, mit Aufgaben zur Unterdrückung von Handlungsimitation, mit Interferenzkontrolle oder evaluativem Urteilen um? Sind sie überhaupt in der Lage, diese Aufgaben zu bewältigen und, wenn ja, welche Hirnareale tragen bei ihnen zur Bewältigung bei?

Insbesondere Schädel-Hirn-Traumata sind unter den oben genannten Gehirnläsionen heute von großer epidemiologischer Bedeutung. In Deutschland erleiden jährlich etwa 200.000 - 300.000 Menschen ein Schädel-Hirn-Trauma (Manzl, 2002). Sie sind in Deutschland und anderen industrialisierten Ländern die häufigste Ursache von Tod und Behinderung bei jungen Erwachsenen (Ashman et al., 2006; Lucas, 1999; Metting et al., 2007; Rockett & Smith, 1987) und oftmals ein Grund für Berufs- oder gar Erwerbsunfähigkeit. Somit hat dieses Krankheitsbild nicht nur gravierende persönliche Folgen für die Betroffenen, sondern ist auch von hoher sozioökonomischer Bedeutung. Demzufolge sind das Verständnis der zugrundeliegenden Pathomechanismen und die Entwicklung von Rehabilitationsstrategien von großer Wichtigkeit. Diese Wichtigkeit wird zudem durch die Tatsache unterstrichen, dass selbst etwa 15% der Patienten mit unauffälligen Befunden in der Magnetresonanztomographie (MRT) nur suboptimale Ergebnisse in der beruflichen Rehabilitation zeigen. Trotz dieser großen epidemiologischen Bedeutung der Schädel-Hirn-Traumata gibt es bislang nur wenige Patientenstudien, die Antworten auf die oben aufgeführten Fragen geben könnten (z.B. Lhermitte et al., 1986; De Renzi et al., 1996; Brass et al., 2005b). Zudem wurden diese Studien meist mit Patienten durchgeführt, die zwar alle Läsionen des Frontalkortex aufwiesen, bezüglich Lokalisation und Ätiologie der Schädigungen jedoch sehr voneinander differierten. Auch ist kritisch anzumerken, dass der Einfluß unterschiedlicher Schädigungsätiologien auf die Hirnfunktionen bisher nicht geklärt ist.

In der vorliegenden Studie wurde Wert darauf gelegt, dass die untersuchte Patientengruppe einheitlich bezüglich des Läsionsortes (Markfuß der Gyri frontales superiores) und Läsionsmechanismus ist (diffuse axonale Schädigungen).

Um die Leistung dieser Patienten bezüglich der oben beschriebenen ausgewählten kognitiven Funktionen zu untersuchen, wurden drei Paradigmen eingesetzt, die in vor-

herigen Studien mit funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) bei gesunden Probanden zu einer Aktivierung im frontomedianen und frontolateralen Kortex führten (Brass et al., 2005b; Zysset et al., 2002, 2003).

Mit dem ersten Paradigma „*Unterdrückung von Handlungsimitation*“ soll untersucht werden, ob Patienten mit frontalen diffusen axonalen Schädigungen mehr Schwierigkeiten haben Nachahmungstendenzen im Antwortverhalten zu unterdrücken als Kontrollprobanden. Zusätzlich werden die Leistungen beider Gruppen mit einem zweiten Paradigma, der computerbasierten manuellen Stroop-Aufgabe, als Kontrollbedingung untersucht, da bei dieser „*Aufgabe zur Interferenzkontrolle*“ andere funktionelle Prozesse und strukturelle Netzwerke im Bereich der Frontallappen einbezogen werden als bei der „*Unterdrückung von Handlungsimitation*“ (Brass et al., 2005b).

Das dritte Paradigma „*evaluatives Urteilen*“ wurde ausgewählt, um Aufschluss darüber zu erhalten, wie das Aktivierungsmuster der Patienten von dem bisher bei Probanden gefundenen typischen Aktivierungsmuster abweicht, bzw. wodurch die Kompensationsmechanismen gekennzeichnet sind.

Ziel der vorliegenden Studie ist es durch Anwendung der oben genannten drei neuropsychologischen Paradigmen diejenigen frontalen neuronalen Netzwerke zu charakterisieren, die bei einer diffusen axonalen Schädigung betroffen sein und mithin zu den bekannten klinischen Auffälligkeiten führen können. Darüber hinaus wird bei der Interpretation der daraus resultierenden Ergebnisse Wert auf die Entwicklung unterstützender Maßnahmen der rehabilitativen Betreuung dieser Patientengruppe gelegt.

Gliederung der Arbeit In **Kapitel eins** wird das Schädel-Hirn-Trauma charakterisiert, mit Darstellung diffuser axonaler Schädigungen. Im **zweiten Kapitel** wird ein kurzer Überblick über die Struktur des Frontalhirns, insbesondere des Präfrontalkortex, gegeben. Hieran schließt sich im **dritten Kapitel** eine Betrachtung bisheriger Studien zu den verwendeten Paradigmen an. Es wird ein Überblick über bisherige Forschungsergebnisse gegeben, sowie die Wahl der entsprechenden Paradigmen erläutert.

Zu Beginn des methodischen Teils werden im **vierten Kapitel** die allgemeine Methode der fMRT und die Analyse der fMRT-Daten beschrieben, die in dieser Arbeit verwendet wurden.

Das **fünfte Kapitel** enthält kurze Beschreibungen der neuropsychologischen Testverfahren, die die Patienten im Rahmen eines Aufenthaltes in der Tagesklinik für kognitive Neurologie absolvierten und deren Ergebnisse in die Auswertung der experimentellen Daten einbezogen wurden.

Die folgenden 3 Kapitel umfassen den empirischen Teil der Arbeit. **Kapitel sechs** beschreibt die der Auswahl der Patienten zugrundeliegenden Überlegungen. In den **Kapiteln sieben und acht** werden Fragestellungen, Methoden und Ergebnisse der behavioralen Experimente und des Experiments mit fMRT dargestellt und diskutiert.

Im **neunten Kapitel** werden Anregungen für künftige Studien formuliert, die sich aus den durchgeführten Experimenten und ihren Ergebnissen ergeben und eine sinnvolle Fortführung der Forschung in dieser Richtung sein können.

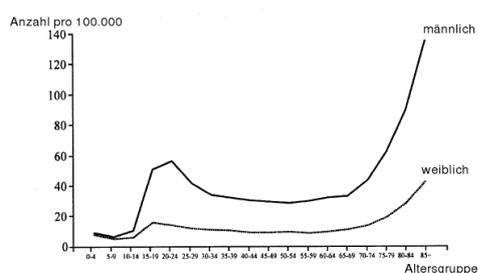
Teil I.

Theoretischer Teil

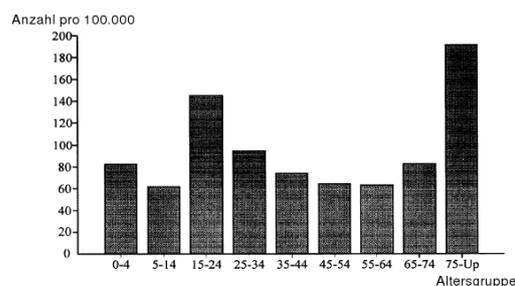
1. Schädel-Hirn-Trauma

1.1. Epidemiologie

Unter dem Begriff „Schädel-Hirn-Trauma“ werden unfallbedingte Verletzungen des Gehirns, der Hirnhäute und des Schädels zusammengefasst. Ursache ist eine äußere Gewalteinwirkung auf den Kopf oder eine plötzliche Be- oder Entschleunigung von Kopf und Halswirbelsäule. In den westlichen Industrienationen sind Traumata die häufigste Todesursache bei Personen unter 45 Jahren (Rockett & Smith, 1987), wobei 50% der durch Traumata verursachten Todesfälle durch Schädel-Hirn-Traumata hervorgerufen werden (Fink & Markowitsch, 2000). Wie am Beispiel der USA deutlich wird, erleiden mehr Männer als Frauen Schädel-Hirn-Traumata mit Todesfolge (siehe Abb. 1.1 a). Die Abbildung 1.1 b veranschaulicht die dortige Verteilung der Inzidenz der Schädel-Hirn-Traumata über die Altersgruppen.



(a)



(b)

Abbildung 1.1.: Epidemiologie der Schädel-Hirn-Traumata (USA): (a) Anzahl der Todesfälle durch Schädel-Hirn-Traumata getrennt nach Alter und Geschlecht, (b) Verteilung der Inzidenz der Schädel-Hirn-Traumata über die Altersgruppen. Nach Thurman et al. (1999).

Da Schädel-Hirn-Traumata häufig auch als Begleitverletzung im Rahmen eines Polytraumas auftreten, liegen für Deutschland derzeit keine konkreten Zahlenangaben vor.

Schätzungen gehen jedoch von jährlich etwa 200.000 - 300.000 Menschen aus, was einer Häufigkeit von 350 - 400 pro 100.000 Einwohner entspricht. Somit ist das Schädel-Hirn-Trauma die häufigste neurologische Erkrankung (Manzl, 2002).

Als Folge eines Schädel-Hirn-Traumas findet sich oftmals ein organisches Psychosyndrom (Berger et al., 1999). Dieses geht einher mit Verhaltensänderungen wie Stumpfheit, Antriebsarmut, affektiver Nivellierung, Entdifferenzierung der Persönlichkeit, mit Verlust individueller Züge und Feinheiten, erhöhter Reizbarkeit, Bewusstseinsveränderungen, neurologischen Ausfällen oder kognitiven Defiziten (Poeck & Hacke, 2001). Oftmals ist es die Ursache von Berufs- oder gar Erwerbsunfähigkeit.

1.2. Klassifikation

Derzeit werden unterschiedliche Einteilungen der Schädel-Hirn-Traumata verwendet. Zum einen können sie nach neurologischen/ morphologischen Kriterien in *Commotio cerebri*, *Contusio cerebri* und *Compressio cerebri* eingeteilt werden (Rumpl, 1999).

Hierbei ist jedoch anzumerken, dass diese Einteilung stark davon abhängt, welches bildgebende Verfahren bei der Diagnostik eingesetzt wurde. Eine weitere Einteilungsmöglichkeit ist die nach klinischen Gesichtspunkten. Hier werden je nach Art und Schwere des klinischen Erscheinungsbildes und der Verletzungen von Schädel und Gehirn leichtes, mittelschweres und schweres Schädel-Hirn-Trauma unterschieden. Als Kriterien für diese Einteilung gelten Schwere und Dauer einer Bewusstseinstörung, Dauer einer Erinnerungslücke und das Vorliegen neurologischer Fokalzeichen wie Augenbewegungsstörungen, auffällige motorische Muster oder gestörte Reflexe (Fink & Markowitsch, 2000).

Leichtes Schädel-Hirn-Trauma Synonyme Bezeichnungen sind *Commotio cerebri*, Gehirnerschütterung und Schädel-Hirn-Trauma Grad 1.

Es handelt sich um ein Schädel-Hirn-Trauma mit sofortiger, kurzer Bewusstseinsstörung /-losigkeit mit einer Dauer von weniger als einer Stunde und kurzer peri-/ posttraumatischer Amnesie von weniger als 24 Stunden ohne nachweisbare morphologische Läsion. Häufige Begleitsymptome sind Kopfschmerzen, Schwindel, Übelkeit und Erbrechen. Die zerebralen Funktionsstörungen müssen nach 24 Stunden wieder abgeklungen sein, während die Begleitsymptome fortbestehen können (Fink & Markowitsch, 2000).

Mittelschweres Schädel-Hirn-Trauma Synonyme Bezeichnungen sind leichte Hirnkontusion oder Schädel-Hirn-Trauma Grad 2.

Ausschlaggebend für die Einteilung ist die Dauer der Bewusstlosigkeit oder der Bewusstseinstörung. Von einem mittelschweren Hirntrauma (Schädel-Hirn-Trauma Grad 2) wird bei einer Bewusstlosigkeit oder Bewusstseinstörung von bis zu 24 Stunden Dauer gesprochen (Fink & Markowitsch, 2000).

Schweres Schädel-Hirn-Trauma Synonyme Bezeichnungen sind schwere Hirnkontusion oder Schädel-Hirn-Trauma Grad 3.

Als schweres Hirntrauma (Schädel-Hirn-Trauma Grad 3) bezeichnet man ein Schädel-Hirn-Trauma, bei dem die Bewusstlosigkeit oder Bewusstseinstörung länger als 24 Stunden besteht oder aber schon vorher einsetzende Zeichen der Hirnstammdysfunktion auftreten (Fink & Markowitsch, 2000). Nach Lucas (1999) fallen hierunter auch Schädel-Hirn-Traumata, die mit einer posttraumatischen Amnesie von mehr als 24 Stunden einhergehen.

1.3. Schädigungsmechanismen und ihr Korrelat in der Bildgebung

Schädigungsmechanismen

Fokale Kontusionen nach gedecktem Schädel-Hirn-Trauma weisen Prädilektionsstellen im orbitofrontalen und temporobasalen Kortex auf (Gurdjian, 1976). Für Patienten mit einem entsprechenden Befund in der Bildgebung scheinen die neuropsychologischen Defizite somit bei allerdings großer interindividueller Varianz hinreichend erklärt. Oftmals besteht jedoch eine Diskrepanz zwischen den Befunden in der Bildgebung und den neuropsychologischen Defiziten der Patienten. Beispielsweise weisen die Patienten keine Kontusionen oder Kontusionen in Gehirnregionen auf, die nicht den neuropsychologischen Defiziten entsprechen. Diese Diskrepanz entsteht dadurch, dass die Symptomatik und die Folgen gedeckter Schädel-Hirn-Traumata auf mindestens drei pathophysiologischen Mechanismen (siehe Abb. 1.2) beruhen (Fork et al., 2005; Wallesch, 2002):

- der fokalen, durch „Coup“ und „Contre-coup“ verursachten Schädigung (**Kontusion**): Wenn eine auf den Schädel einwirkende Gewalt so groß ist, dass die

Elastizität des Hirngewebes und der Blutgefäße überschritten wird, so kommt es zu umschriebenen Verletzungen des Hirngewebes. Diese Verletzungen gehen häufig mit diffusen Einblutungen einher, die eine Nekrose nach sich ziehen. Die Kontusionen treten häufig rindennah auf. Typischerweise findet sich ein Kontusionsherd im Bereich der Gewalteinwirkung, sowie ein weiterer, oftmals größerer Herd im gegenüberliegenden Hirnareal (Manzl, 2002) (Abb. 1.2 a).

- einer **diffusen axonalen Schädigung** (diffuse axonal injury, DAI): Bei Be- und Entschleunigungstraumata wirken unterschiedliche Zug- und Scherkräfte auf das Gehirngewebe ein (Abb. 1.2 b). Durch Rotationsbeschleunigungen und den daraus resultierenden Scherkräften kommt es an physikalisch definierten Grenzen (Gennarelli, 1994) und in Hirnarealen verschiedener Dichte häufig zu zahlreichen kleinen Zerreißungen und Zerrungen von Nervenzellen und Axonen (Manzl, 2002).
- **Sekundärschäden** durch Ödem, Hirndruck und Raumforderung (z.B. infolge intrakranieller Hämatome, Abb. 1.2 c).

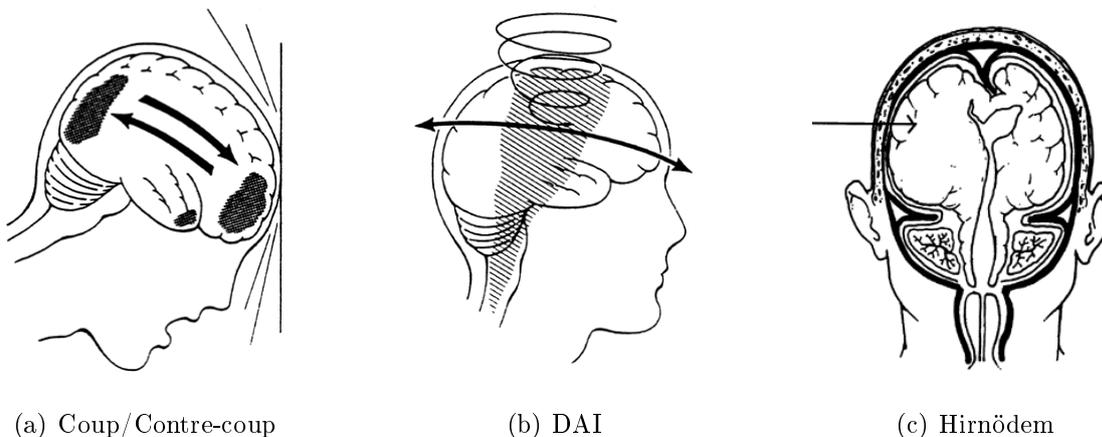


Abbildung 1.2.: Schädigungsmechanismen bei Schädel-Hirn-Trauma: a) Hirnkontusion, b) diffuse axonale Schädigung (DAI) und c) Hirnödem. Nach Walz (2007).

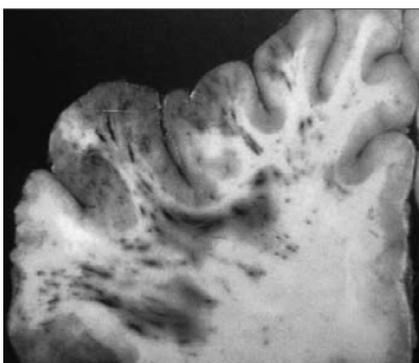
Nach Geddes et al. (2000) treten diffuse axonale Schädigungen bei Schädel-Hirn-Traumata bevorzugt im Centrum semiovale, im besonderen im parasagittalen Mark und den Faserbündeln der weißen Substanz wie dem Corpus callosum, der Capsula interna, den Pedunculi cerebellares und im rostralen Hirnstamm auf. Daher kann angenommen

werden, dass sie in Projektionsbahnen, die zum frontomedianen bzw. frontoorbitalen Kortex führen, zu einer Schädigung mit nachfolgender funktioneller Aberration führen (Nieuwenhuys et al., 1988).

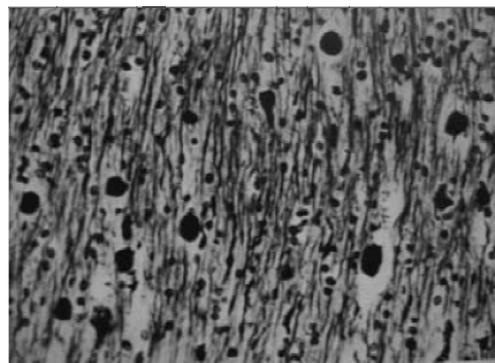
Da in der vorliegenden Studie bei der Auswahl der teilnehmenden Patienten Wert darauf gelegt wurde, dass es sich um eine ätiologisch und pathophysiologisch möglichst homogene Gruppe handelt (Patienten mit frontalen diffusen axonalen Schädigungen), soll im folgenden auf den Entstehungsmechanismus diffuser axonaler Schädigungen näher eingegangen werden.

Nach Gennarelli (1994) beruht die diffuse axonale Schädigung auf folgender Schädigungskaskade (siehe auch Abb. 1.3):

- Einem traumatischen axonalen Membrandefekt an Grenzen der Gliaumscheidung mit daraus folgendem Kalzium- und Wassereinstrom sowie lokaler Axonschwellung. Der Kalziumeinstrom aktiviert Proteasen, die zu einer lokalen Degeneration des Zytoskeletts führen.
- Einer lokalen Depolarisation, die am Soma eine exzitotoxische Schädigung begünstigt.
- Einer Aktivierung der Apoptosekaskade oder, bei ausreichenden Kompensationsmechanismen, einer Regeneration mit Wiederaufbau des geschädigten Axons.



(a)



(b)

Abbildung 1.3.: Histologische Korrelate diffuser axonaler Schädigungen: (a) Kleine Blutungen durch Scherkräfte, (b) Histopathologisch ausgetretenes Axoplasma, schwarz. Nach Walker (2007)

Dies bedeutet, dass zwar zunächst ein Funktionsverlust besteht, eine Schädigung jedoch nicht prinzipiell irreversibel ist. Auch wird, insbesondere bei leichteren Schädigungen, auf umfangreiche Kompensationsmechanismen hingewiesen (Povlishock & Christman, 1995). Reorganisationen seien eher möglich bei umschriebenen, multiplen Schädigungen, als bei Schäden größeren Volumens.

Gennarelli et al. (1982) definierten 3 Schweregrade der diffusen axonalen Schädigung:

- fokale Marklagerzerreissungen an der Mark-Rinden-Grenze,
- Balkenläsionen und
- rostrale Hirnstammläsionen.

Die beiden letztgenannten führen zu einer insgesamt ungünstigen Prognose. Die fokalen Marklagerzerreissungen mit Prädilektionsort an der Mark-Rinden-Grenze der Großhirnhemisphären betreffen vorwiegend die Frontallappen (siehe Abb. 1.4) (Gentry et al., 1988).

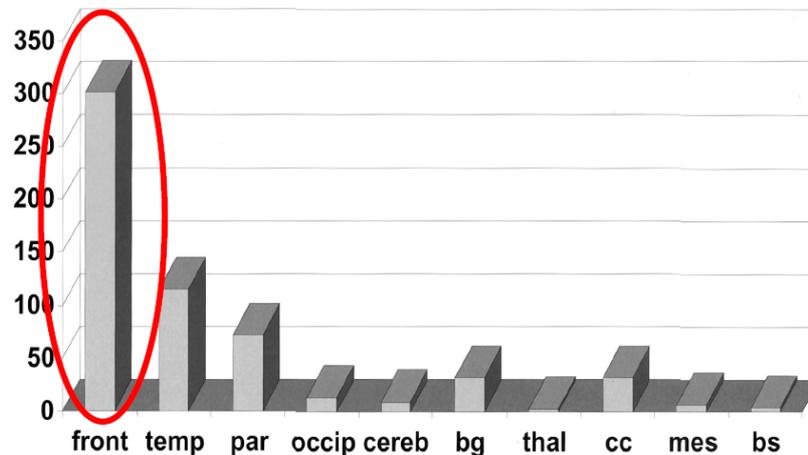


Abbildung 1.4.: Häufigkeit und Lokalisation von traumatischen Mikroblutungen in zehn Gehirnregionen. Gezeigt ist die Gesamtzahl der traumatischen Mikroblutungen in jeder Gehirnregion.

Abkürzungen: *front*: Frontallappen, *temp*: Temporallappen, *par*: Parietallappen, *occip*: Okzipitallappen, *cereb*: Kleinhirn, *bg*: Basalganglien, *thal*: Thalamus, *cc*: Corpus callosum, *mes*: Mittelhirn, *bs*: Hirnstamm. Nach Scheid et al. (2003).

Korrelate in der Magnetresonanztomographie

Bei der MRT stellen sich die diffusen axonalen Schädigungen als multiple anisodense Läsionen mit einem Durchmesser von weniger als 15 mm im Marklager der Großhirnhemisphären dar, wenn dieses zeitnah zum Schädigungszeitpunkt durchgeführt wird (Gentry et al., 1988) (siehe Abb. 1.5). Da es sich hierbei um Mikroblutungen handelt, ist die T2*-gewichtete Darstellung am sensitivsten. Somit werden diffuse axonale Schädigungen in der MRT indirekt anhand von Mikroblutungen diagnostiziert (Scheid et al., 2003). Von vorbestehenden Läsionen lassen sie sich dadurch unterscheiden, dass sie (in einer MRT-Kontrolle) einer zeitlichen Dynamik unterliegen. Sie können beispielsweise reversibel sein. Bezüglich der Wahl des Zeitpunkts zur Durchführung des MRT ist zu beachten, dass sich die charakteristischen Läsionen der diffusen axonalen Schädigung erst nach bis zu 12 Stunden entwickeln (Povlishock & Christman, 1995).

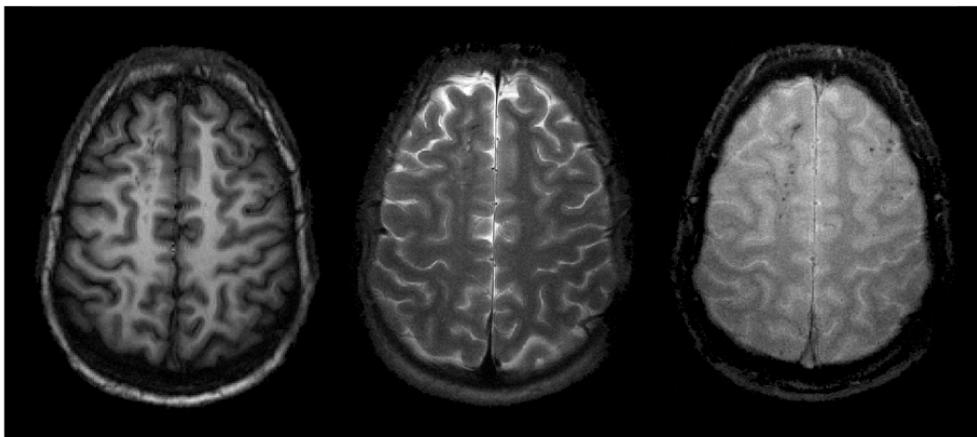


Abbildung 1.5.: Korrelate der Schädigung in der Magnetresonanztomographie: Bilder des Studienteilnehmers Nr.3, der als Motorradfahrer an einem Verkehrsunfall beteiligt war. Der initiale Wert auf der Glasgow-Coma-Skala betrug 10. Zahlreiche traumatische Mikroblutungen zeigen sich insbesondere im Marklager des linken Gyrus frontalis superior. Von links nach rechts: T1-, T2- und T2*-gewichtete Abbildungen. Axiale Darstellungen identischer Lokalisationen. Neurologische Konvention (links entspricht links).

Zusammenfassung Nach McDonald et al. (2002) sind diffuse axonale Schädigungen anatomisch homogener und stehen in engerer Verbindung mit kognitiven Dysfunktionen als fokale Kontusionen. Da vorwiegend frontale Hirnregionen betroffen sind (Cicerone et al., 2006; Okamoto et al., 2007; Scheid et al., 2003; Stamatakis et al., 2002; Wilson, 2005), gehen sie mit Verhaltenssymptomen und kognitiven Symptomen einher, die typisch sind für eine Dysfunktion des Frontallappens (Wallesch et al., 2001b).

1.4. Neuropsychologische Symptome

Postakutphase Innerhalb des ersten Monats nach Schädel-Hirn-Trauma finden sich besonders oft folgende Symptome (Häufigkeit eindeutig als pathologisch gewerteter Befunde) (Wallesch, 2002):

- Gedächtnisdefizite (50%)
- Mangelnde Störungseinsicht (45%)
- Psychomotorische Verlangsamung (45%)
- Aufmerksamkeitsdefizite (41%)
- Planungsstörung (36%)
- Desorientiertheit (36%)

In einer anderen Studie untersuchten Wallesch et al. (2001a) 68 Patienten mit klinisch leichtem bis mittelschwerem Schädel-Hirn-Trauma bezüglich ihrer neuropsychologischen und psychopathologischen Symptomatik in der zweiten und dritten Woche nach dem Trauma. Anhand der computertomographischen Daten wurden die Patienten in 3 Gruppen eingeteilt: Patienten mit diffuser axonaler Schädigung, mit frontalen Kontusionen und mit temporalen Kontusionen. Sie stellten fest, dass das Vorliegen einer diffusen axonalen Schädigung, nicht jedoch einer Kontusion mit niedrigen initialen „Glasgow Coma Scores“ (Teasdale & Jennett, 1974) assoziiert ist. Auch fanden sie, dass eine diffuse axonale Schädigung mit Störungen der Inhibition und der Interferenzkontrolle („Go-No Go“- , „Stroop“-Aufgabe), der Wortflüssigkeit und der Konzeptbildung als charakteristischen frontallirnbezogenen Defiziten einhergeht. Die Patienten mit Kontusionen (frontal und temporal) zeigten ebenfalls Defizite in der Wortflüssigkeit und der Konzeptbildung, zusätzlich jedoch auch frontallirnassoziierte Verhaltensauffälligkeiten.

Chronische Phase Als neuropsychologische Langzeitfolgen nach Schädel-Hirn-Trauma berichteten Mazaux et al. (1997) Störungen des Gedächtnisses, der Aufmerksamkeitsfunktionen, des Antriebs und der psychomotorischen Geschwindigkeit. Auch Patienten mit insgesamt geringen Defiziten zeigten noch Aufmerksamkeitsstörungen, v.a. in Form vermehrter Interferenzanfälligkeit (Stuss et al., 1985). Levin et al. (1987) hatten in einer Studie bei Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma ohne Bildgebungsnachweis einer frontalen Kontusion häufig frontallirnassoziierte Verhaltensauffälligkeiten festgestellt. Veränderungen im Verhalten oder der Persönlichkeit bei Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma können auf Beeinträchtigungen des Mentalisierens („Theory of Mind“) zurückzuführen sein. Diese Beeinträchtigungen sind auch noch Jahre nach dem Ereignis nachweisbar (Barra et al., 2001; Bibby & McDonald, 2005; Gouick & Gentleman, 2004; Havet-Thomassin et al., 2006; Henry et al., 2006; McDonald & Flanagan, 2004; Milders et al., 2006; Salmond et al., 2005; Salmond & Sahakian, 2005) und können sich beispielsweise in Form eines konsekutiven organischen Psychosyndroms (Berger et al., 1999) äußern. Dieses ist gekennzeichnet durch Verhaltensänderungen wie Stumpfheit, Antriebsarmut, affektiver Nivellierung, Entdifferenzierung der Persönlichkeit mit Verlust individueller Züge und Feinheiten, erhöhter Reizbarkeit, Bewusstseinsveränderungen, neurologischen Ausfällen oder kognitiven Defiziten (Poeck & Hacke, 2001). Darüber hinaus zeigen Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma Defizite bei der Selbstbeobachtung (Gallagher & Frith, 2003; Ochsner et al., 2004). Sie unterschätzen ihre emotionalen und kognitiven Einschränkungen sowie die Schwierigkeiten hinsichtlich ihres Verhaltens. Körperliche Defizite können sie dahingegen genau einschätzen.

Als psychiatrische Diagnosen findet man bei diesen Patienten besonders häufig Angststörungen und Depressionen (Deb et al., 1999b), frontallirnbezogene Störungen wie soziale Disinhibition hingegen eher selten (Deb et al., 1999a). Grafman et al. (1996) berichteten, dass schwere orbito- und mediofrontale Verletzungen häufig mit erheblichen Störungen des Sozialverhaltens und der Impulskontrolle einhergehen.

2. Strukturelle Organisation des Frontalhirns

Anatomisch gesehen ist der Frontallappen der größte Lappen des menschlichen Gehirns. Er umfasst annähernd ein Drittel des gesamten kortikalen Volumens und erreicht somit am menschlichen Gehirn seine größte relative Ausdehnung im Vergleich zu anderen Säugetieren (Fuster, 1997). Zudem gehört er zu den „neuesten“ phylogenetischen Entwicklungen (Fuster, 1989) und spielt unter funktionellen Gesichtspunkten eine bedeutende Rolle.

2.1. Regionen des Frontallappens

Oberflächlich wird der Frontallappen durch den Sulcus centralis und den Sulcus lateralis der jeweiligen Hemisphäre begrenzt. Auf der lateralen Seite unterscheidet man heute aufgrund funktioneller Unterschiede zwischen drei Regionen: dem motorischen, dem prämotorischen und dem präfrontalen Kortex (Nieuwenhuys et al., 1988; Pandya & Barnes, 1987; Zilles, 1990). Die Einteilung in diese Regionen basiert im wesentlichen auf zytoarchitektonischen Besonderheiten, so dass die Grenzen nicht immer mit oberflächlichen anatomischen Strukturen übereinstimmen (Damasio, 1991; Damasio & Damasio, 1989; Mesulam, 1985).

2.2. Regionen des Präfrontalkortex

Heute versteht man unter dem Präfrontalkortex die Areale 8-12 und 44-47 der Regio frontalis, sowie das Areal 24 und das Areal 32 der Regio cingularis nach Brodmann (siehe Abb. 2.1) (Gruber et al., 2002; Marshuetz & Bates, 2004). Damit ist der Präfrontalkortex die größte der funktionellen Regionen des Frontalkortex. Der präfrontale Kortex

wird wiederum in fünf topographisch voneinander getrennte Regionen unterteilt: Den dorsolateralen Präfrontalkortex (dlPFC), den ventrolateralen Präfrontalkortex (vlPFC), den orbitofrontalen Kortex, den frontopolaren Kortex und den frontomedianen Kortex (Petrides & Pandya, 2004).

Anhand der Brodmannareale (Brodmann, 1909) können die genannten Areale weiter zytoarchitektonisch unterteilt bzw. näher beschrieben werden (siehe auch Abb. 2.2): Als dlPFC bezeichnet man die Brodmannareale 9 und 46 (Marshuetz & Bates, 2004), einige Autoren schließen auch das Brodmannareal 8 mit ein (Petrides & Pandya, 2004). Der vlPFC besteht aus den Brodmannarealen 44, 45 und 47 (Marshuetz & Bates, 2004; Petrides & Pandya, 2004). Das Brodmannareal 11 und der rostrale Anteil des Areals 12 stellen den Hauptanteil des orbitofrontalen Kortex dar, der sich nach kaudal bis in die paralimbischen Anteile der Areale 12 und 25 erstreckt (Kaufer & Lewis, 1999; Marshuetz & Bates, 2004).

Der frontomediane Kortex umfaßt die Brodmannareale 24 und 32, sowie die medialen Anteile der Brodmannareale 8, 9 und 10 (dorsal zu den Brodmannarealen 24 und 32 gelegen), 14 und 25 (ventral und caudal zu den Brodmannarealen 24 und 32 gelegen) (Petrides & Pandya, 2004). Das Brodmannareal 10 wird auch als frontopolarer Kortex bezeichnet (Petrides & Pandya, 2004).

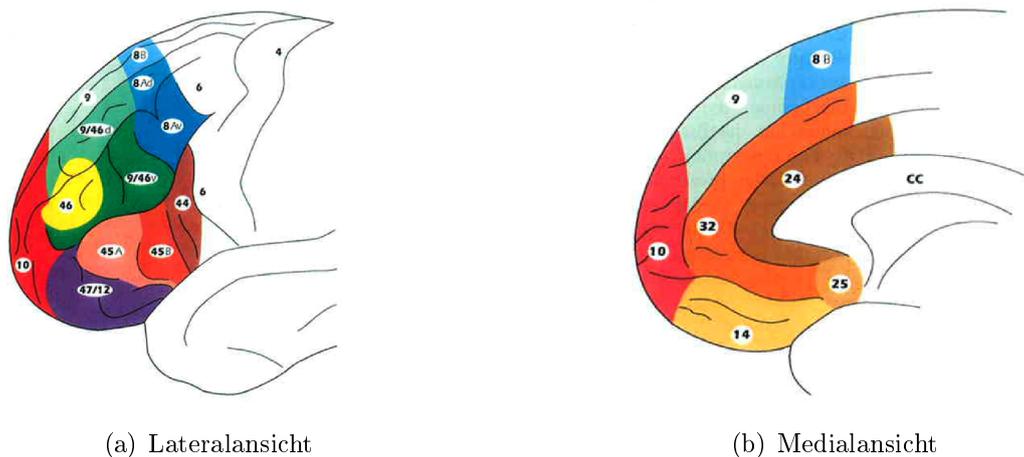


Abbildung 2.1.: Funktionelle Regionen des Präfrontalkortex. Nach Petrides & Pandya (2004).

2.3. Zytoarchitektonik des Präfrontalkortex

Brodmann (1909) grenzte die „regio frontalis“ des Frontallappens (heute als präfrontaler Kortex bezeichnet) aufgrund zytoarchitektonischer Unterschiede vom restlichen Kortex ab. In seinen neuroanatomischen Studien fand er eine für diese Region typische granuläre Lamina IV. Anders als von Brodmann (1909) werden heute sowohl „granuläre“ (8-12 und 44-47) als auch „dys-“ und „agranuläre“ (32 und 24) kortikale Felder zum Präfrontalkortex gezählt. Der granuläre Anteil des präfrontalen Kortex findet sich überwiegend in den lateralen Arealen, während der mediale Präfrontalkortex die dys- und agranulären Felder umfasst (siehe Abb. 2.2)(Gruber et al., 2002).

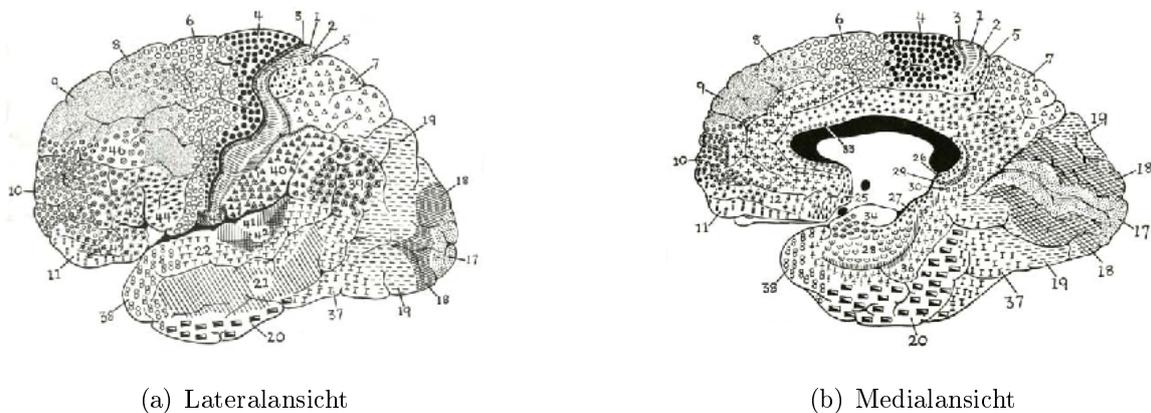


Abbildung 2.2.: Zytoarchitektonik nach Brodmann (1909)

3. Ansätze zur Untersuchung der Frontalhirnfunktion

Dem Frontalhirn kommt unter funktionellen Gesichtspunkten eine bedeutende Rolle zu. Diese Hirnregion ermöglicht typische menschliche Verhaltensweisen. Hier werden Informationen aus der Umwelt, dem Körper und dem emotionalen Zustand des Individuums integriert, und Dysfunktionen führen zu schwerwiegenden neuropsychiatrischen Syndromen. Patienten mit Dysfunktionen des Frontalhirns leiden unter kognitiven und emotionalen Problemen sowie unter Einschränkungen bezüglich der Motivation und der Verhaltenskontrolle (Cummings & Mega, 2003). Im folgenden soll auf die Unterdrückung von Handlungsimitation, die Stroop-Interferenz und das evaluative Urteilen eingegangen werden, da diese Funktionen in den Experimenten untersucht werden. Für jede der genannten Funktionen wird ein Überblick über relevante bisherige Forschungsergebnisse gegeben, sowie die Wahl der entsprechenden Paradigmen erläutert.

3.1. Unterdrückung von Handlungsimitation

Patienten mit frontalen Läsionen zeigen häufig unbeabsichtigt nachahmende Antworttendenzen. Bereits 1966 bezeichnete Luria dieses Verhalten als „echopraktisches Antworten“. Er ging davon aus, dass nur Patienten mit Läsionen im Frontalkortex dieses Verhalten zeigen (siehe Tabelle 3.1). In einer Patientenstudie zu diesem Antwortverhalten verwendete Luria (1980) eine Aufgabe, bei der die Patienten angewiesen wurden, eine Handbewegung auszuführen, die mit der beobachteten Handbewegung nicht übereinstimmt (beispielsweise sollten die Patienten den Zeigefinger strecken während der Untersucher eine Faust macht).

Erst 20 Jahre später tauchte dieses Thema wieder in der Forschung auf. Lhermitte et al. (1986) beschrieben ein Syndrom, das sie als „Nachahmungsverhalten“ bezeichneten. Charakteristisch für Patienten, die Nachahmungsverhalten zeigen, ist, dass sie das

nachahmende Antwortverhalten auch dann nicht unterdrücken können, wenn sie explizit dazu aufgefordert werden. Lhermitte et al. (1986) kamen in ihrer Studie zu dem Schluss, dass dieses Phänomen bei Patienten mit Frontalhirnläsionen häufig zu beobachten ist, und dass es mit Läsionen des mediobasalen Kortex verbunden ist. Entgegen dieser Annahme ist in der neuropsychologischen Literatur nur wenig über das Nachahmungsverhalten zu finden. Der einzige Versuch, diese Ergebnisse zu replizieren, wurde von De Renzi et al. (1996) unternommen. Bei den von ihnen untersuchten Patienten trat das Nachahmungsverhalten wesentlich seltener auf und sie vermuteten, dass das Verhalten sowohl auf Läsionen im medialen als auch im lateralen Kortex zurückzuführen sei. In beiden Studien wird davon ausgegangen, dass nachahmendes Antwortverhalten sehr spezifisch für Patienten mit Läsionen des Frontallappens ist (siehe Tabelle 3.1).

Tabelle 3.1.: **Läsionsstudien zur Unterdrückung von Handlungsimitation**

Studie	beteiligte Hirnareale
Luria (1980)	Frontalkortex
Lhermitte et al. (1986)	Mediobasaler Frontalkortex
De Renzi et al. (1996)	Medialer und lateraler Kortex

Brass et al. (2000) haben in behavioralen Studien ein Paradigma ausgearbeitet, um Handlungsimitation zu untersuchen. Es handelt sich hierbei um eine „Simon - Aufgabe“ (Simon & Rudell, 1967) bei der die Teilnehmer aufgefordert werden, auf einen symbolischen Stimulus mit einer Fingerbewegung zu reagieren, während sie interferierende Fingerbewegungen beobachten, die für die Antwort nicht relevant sind. Dieses Paradigma wurde daraufhin in verschiedenen Studien eingesetzt (Brass et al., 2001, 2003, 2005b). In der fMRT - Studie von 2001 kamen Brass et al. (2001) zu dem Schluss, dass bei der Unterdrückung von Handlungsimitation sowohl frontomediane als auch frontolaterale Kortexbereiche einbezogen werden (siehe Tabelle 3.2). Bei der behavioralen Studie mit Patienten, die Läsionen des Frontalhirns unterschiedlicher Ätiologie aufwiesen, verwendeten die Autoren das gleiche Paradigma sowie eine computerisierte manuelle Version des Stroop - Paradigmas (Brass et al., 2003). Hier zeigte sich, dass Patienten mit relativ milden Frontalhirnsyndromen höchst spezifische Defizite bei der Unterdrückung von Handlungsimitation haben. Darüber hinaus beschrieben sie, dass die Unterdrückung

Tabelle 3.2.: Studien mit bildgebenden Verfahren zur Unterdrückung von Handlungsimitation

Aktivierte Region	BA	Brass et al. (2001)	Brass et al. (2005b)
aFMK	10/32		+
FPK	10	+	+
vPMK	6		+
pCK	31		+
TPÜ	40		+
PC	7	+	+
GA	7		+
aPK	7	+	
GF	19		+
GFM	9/46	+	
GFM	8	+	

Abkürzungen: FMK: frontomedianer Kortex, FPK: frontopolarer Kortex, PMK: prämotorischer Kortex, CK: cingulärer Kortex, TPÜ: temporoparietaler Übergang, PC: Präcuneus, GA: Gyrus angularis, PK: parietaler Kortex, GF: Gyrus fusiformis, GFM: Gyrus frontalis medialis, a: anterior, p: posterior, v: ventral

von Handlungsimitation und die Unterdrückung überlernter Antworttendenzen (Stroop-Interferenz) auf kortikaler Ebene nicht miteinander verbunden sind.

In einer weiteren Studie mit fMRT verwendeten Brass et al. (2005b) exakt dieselben Paradigmen, die auch in der vorliegenden Studie eingesetzt werden. Sie gingen der Frage nach, ob die Unterdrückung von Handlungsimitation und die Unterdrückung überlernter Antworttendenzen (Stroop-Interferenz) auf den gleichen oder unterschiedlichen funktionellen Mechanismen und kortikalen Netzwerken basieren. Sie konnten zeigen, dass die Unterdrückung von Handlungsimitation kortikale Areale miteinbezieht, die erforderlich sind, um zwischen selbst-generierten und von äußerlichen Faktoren getriggerten motorischen Repräsentationen zu unterscheiden (vorwiegend frontomedian gelegene Struktu-

ren, siehe Tabelle 3.2). Dahingegen erfordert die Unterdrückung überlernter Antworttendenzen ein fronto-parietales Netzwerk, das mit Interferenzkontrolle und Aufgabenbewältigung verbunden ist (siehe Abb. 3.2 b). Die Autoren fanden lediglich ein im rechten Gyrus frontalis inferior gelegenes Areal, das übereinstimmend bei beiden Aufgaben aktiviert wurde. Sie führten diese Beteiligung auf die in beiden Aufgaben erforderliche Unterdrückung der motorischen Antwort zurück.

3.2. Die Stroop-Interferenz

Im Dezember 1935 veröffentlichte Stroop eine Arbeit mit dem Titel: „*Studies of interference in serial verbal reactions*“. Hiermit legte er den Grundstein für eine bis heute anhaltende rege Forschungsarbeit zu Inhibition und Interferenz (Stroop, 1935). Aufgrund seiner Einfachheit und ausgesprochen guten Reliabilität kann das Paradigma von Stroop als Prototyp einer Interferenzaufgabe bezeichnet werden. Den Probanden werden hierbei zwei Arten von Stimuluskarten präsentiert: die eine zeigt farbig gedruckte Farbwörter, als Kontrollbedingung dient eine Karte, auf der die gleichen Farben wie in der Experimentbedingung als farbig gefüllte Kästchen dargestellt sind (siehe Abb. 3.1).

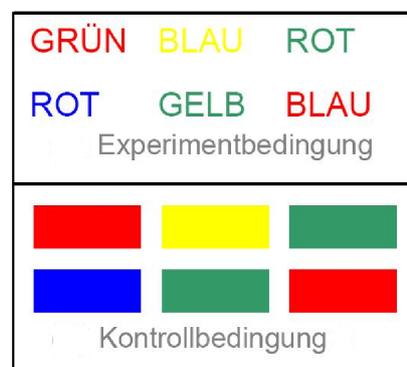


Abbildung 3.1.: Beispielhafte Darstellung der von Stroop im zweiten Experiment verwendeten Stimuluskarten nach Korb (2004)

Stroop forderte die Versuchspersonen auf, die Farben der Wörter laut anzusagen. Die Ergebnisse zeigten keinen Interferenzeffekt der Wortfarbe auf das Wortlesen (GRÜN in blau geschrieben wird genauso schnell gelesen wie GRÜN in schwarz geschrieben), jedoch wurde ein deutlicher Interferenzeffekt (im Sinne einer Reaktionszeitverlängerung) der

Wortbedeutung auf die Benennung der Wortfarbe gefunden, wenn diese inkongruent zur Wortbedeutung ist. In der Kontrollbedingung konnte die Farbe der farbigen Kästchen wesentlich schneller benannt werden als die Wortfarbe der Farbwörter.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass zur Lösung der Aufgabe das automatisierte Lesen des Wortes zugunsten der nicht-automatisierten Benennung der Wortfarbe unterdrückt werden muss.

Tabelle 3.3.: Studien mit bildgebenden Verfahren zur Interferenzkontrolle bei der Stroop-Aufgabe

Aktiviert Region	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
TH						+		+
GFM	+	+	+			+	+	
GFI			+	+	+	+	+	+
dIPFK				+		+		+
GF								+
aCK	+	+	+		+	+	+	
pCK					+			
GTI	+			+				
GTM				+				
GTS							+	
mOK		+		+				
iOK		+		+				
C							+	
PC			+				+	
iPK		+	+	+			+	
sPK	+	+	+			+		
Ins						+		
PMK	+			+	+	+		+
GP	+				+			

Heute existieren zahlreiche Versionen des Stroop-Tests mit unterschiedlichstem Testmaterial, verschiedenen Stimulusvariationen und Arten der Reaktionserfassung. Neben

Tabelle 3.4.: Erläuterungen zu Tabelle 3.3

I, II, VI: Bush et al. (1998, 1999, 2003): Zahlen-Stroop, inkongruente vs. neutrale Bedingung

III: Banich et al. (2000): inkongruente vs. neutrale Bedingung

IV: Zysset et al. (2001): gleich-ungleich-Urteil, inkongruente vs. neutrale vs. kongruente Bedingung

V: Mead et al. (2002): neutrale vs. kongruente vs. inkongruente Bedingung

VII: Fan et al. (2003): kongruente vs. inkongruente vs. neutrale Bedingung

VIII: Brass et al. (2005b): inkongruente vs. kongruente Bedingung

Abkürzungen: TH: Thalamus, GFM: Gyrus frontalis medialis, GFI: Gyrus frontalis inferior, PFK: Präfrontalkortex, GF: Gyrus fusiformis, CK: cingulärer Kortex, GTI: Gyrus temporalis inferior, GTM: Gyrus temporalis medialis, GTS: Gyrus temporalis superior, OK: okzipitaler Kortex, C: Cuneus, PC: Prücuneus, PK: parietaler Kortex, Ins: Insel, PMK: prämotorischer Kortex, GP: Gyrus praecentralis, a: anterior, p: posterior, m: medial, i: inferior, s: superior, dl: dorsolateral

behavioralen Studien wurden auch zahlreiche Studien durchgeführt, die das Interferenzgeschehen mittels des Stroop-Tests und bildgebender Verfahren untersucht haben (für einen Überblick siehe auch MacLeod (1991) oder Alvarez & Emory (2006)).

In der vorliegenden Arbeit wurde die computerbasierte manuelle Version des Stroop-Paradigmas im Rahmen der behavioralen Experimente als Kontrollbedingung verwendet. Bei der Sichtung von Studien mit bildgebenden Verfahren, die dieses Paradigma verwendeten fiel auf, dass unterschiedlichste konkrete Umsetzungen der Stroop-Aufgabe gewählt wurden. Die Studien unterscheiden sich u.a. darin, ob Sprach- oder Tastantwort gefordert war, bezüglich der Art der Stimuli (Farbwörter, räumliche Interferenz, Zahlenmaterial) und der Art der Kontraste (Farbbalken, kongruente Farbwörter, neutrale Wörter), sowie hinsichtlich des Versuchsdesigns (Blockdesign, ereigniskorreliertes Design). Diese Unterschiede in der Umsetzung lassen auch unterschiedliche Aktivierungsmuster erwarten. Wie erwähnt antworteten die Studienteilnehmer in der vorliegenden Arbeit mittels Tastendruck. Einen beispielhaften Überblick über Studien mit bildgebenden Verfahren, die ebenfalls Tastantworten forderten, zeigt die Tabelle 3.3. Hier wird deutlich, dass bei Tastantwort für nahezu alle Designs Aktivierungen im lateralen Präfrontalkortex sowie im vorderen cingulären Kortex berichtet werden. Darüber hinaus sind häufig parietale

Aktivierungen zu sehen. Auch in der zuvor beschriebenen Studie von Brass et al. (2005b) finden sich Aktivierungen im lateralen Präfrontalkortex (siehe Abb. 3.2 a).

3.3. Evaluatives Urteilen

Nach Zysset et al. (2002) ist Urteilen im Allgemeinen definiert als das Bewerten eines externen oder internen Stimulus auf einer internen Skala (z.B. subjektives Empfinden von Schmerz, Helligkeit von Licht o.ä.). Evaluatives Urteilen (z.B. Leipzig ist eine schöne Stadt; Ja/Nein) ist eine besondere Form des Urteilens, bei der die interne Skala mit dem Wertesystem der Person in Beziehung steht (z.B. Präferenzen, Normen, ästhetische Werte etc.). Wie Aufgaben zum Abruf von Gedächtnisinhalten hängt auch das evaluative Urteilen von zuvor erworbenem Wissen und Erfahrungen ab. Es steht in engem Zusammenhang mit dem Wertesystem, den Motiven und Zielen einer Person. Im Gegensatz zum Abruf von Gedächtnisinhalten im Allgemeinen beinhaltet evaluatives Urteilen häufig einen Selbstbezug, insofern als dass es sich auf das „erzählende“ Selbst¹ einer Person bezieht (Gallagher, 2000).

Um die neuralen Korrelate des evaluativen Urteilens herauszuarbeiten, haben Zysset et al. (2002) Aufgaben zu evaluativem Urteilen mit Aufgaben zum Abruf von Gedächtnisinhalten kontrastiert, wobei sie zwischen semantischem und episodischem Gedächtnis unterschieden (Tulving, 1972). Der Abruf von semantischen Gedächtnisinhalten bezieht sich auf das Wiederfinden von Informationen im Langzeitgedächtnis (Graf et al., 1985). Zusätzlich wählten Zysset et al. (2002) eine Bedingung zum episodischen Gedächtnis, da diese das Bindeglied zwischen dem reinen Auffinden semantischer Gedächtnisinhalte und der Beurteilung der gefundenen Information darstellt.

Nach Tulving (1983) ist episodisches Gedächtnis definiert als Gedächtnis für spezifische Ereignisse, die eine Person erlebt hat, und ist somit mit einer bestimmten Zeit, einem bestimmten Ort und einem bestimmten Kontext verbunden. Hierdurch unterscheiden sich episodisches und semantisches Gedächtnis, bei dem zwar auch Wissen, jedoch nicht die dazugehörige Quelle, abgefragt wird. Die Erinnerung an ein Abendessen in einem bestimmten Restaurant in Paris anlässlich des 30. Geburtstages einer bestimmten Person wäre ein Beispiel für episodisches Gedächtnis. Das Wissen, dass Paris die Haupt-

¹ein mehr oder weniger kohärentes Selbst (oder Selbstbild), das auf einer Vergangenheit und Zukunft, in Form von verschiedenen Geschichten, die wir oder andere über uns erzählen, beruht. Es beinhaltet persönliche Identität und Kontinuität über die Zeit hinweg.

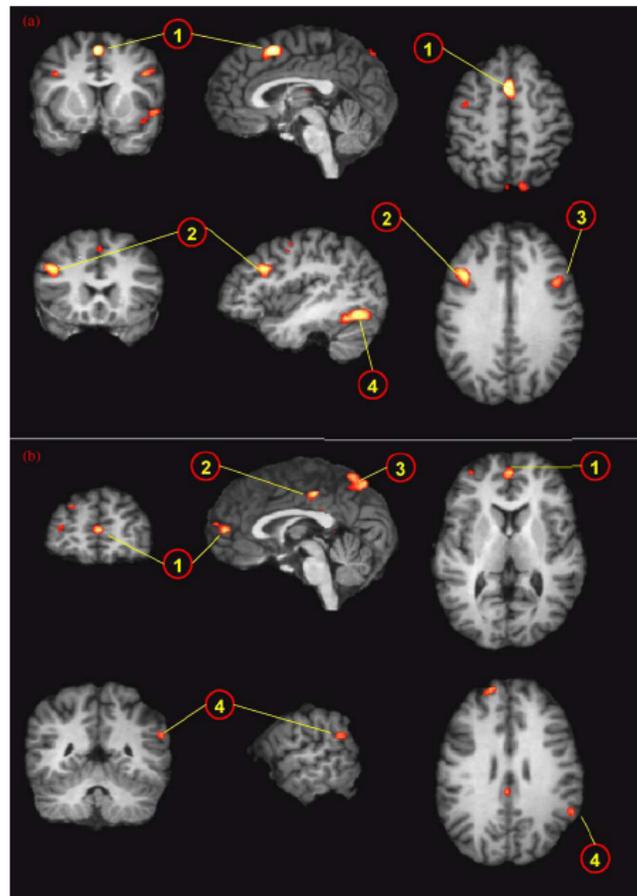


Abbildung 3.2.: Nach Brass et al. (2005b): (a) Kortikale Aktivierungen für den Kontrast „inkongruente Bedingung versus kongruente Bedingung“ beim Stroop-Test. Es wurden Aktivierungen mit z-Werten > 3.09 ($p < 0.001$, nicht korrigiert) und einer minimalen Größe von 270mm^3 dargestellt: (1) Prä-SMA, (2) linker, hinterer, Sulcus frontalis inferior, (3) rechter hinterer, Sulcus frontalis inferior und (4) fusiformer Gyrus. (b) Kortikale Aktivierungen für den Kontrast „inkongruente Bedingung versus kongruente Bedingung“ bei der Aufgabe zur Unterdrückung von Handlungsimitation. Es wurden Aktivierungen mit z-Werten > 3.09 ($p < 0.001$, nicht korrigiert) und einer minimalen Größe von 270mm^3 dargestellt: (1) anteriorer, frontomedianer Kortex, (2) posteriorer cingulärer Kortex, (3) oberer Präcuneus, (4) temporo-parietaler Übergang

stadt Frankreichs ist, veranschaulicht semantisches Gedächtnis. Im ersten Beispiel kann die Person die Umstände unter denen das Wissen erworben wurde genau wiedergeben, im zweiten Beispiel können die Umstände nicht erinnert werden, die Person kann nur benennen, dass es sich bei dem abgerufenen Wissen um einen Bestandteil ihres Allgemeinwissens handelt.

Sowohl Aufgaben zum Auffinden semantischer als auch episodischer Gedächtnisinhalte sind abhängig von zuvor verschlüsselter und abgerufener Information. Im Gegensatz zu Fragen zum evaluativen Urteilen können die Fragen zum semantischen und episodischen Gedächtnis jedoch so gestellt werden, dass es eine objektiv richtige Antwortmöglichkeit gibt (z.B. semantisches Gedächtnis: Paris ist die Hauptstadt Frankreichs; Ja/Nein). Für Fragen zum episodischen Gedächtnis gibt es objektiv richtige Antworten, die jedoch für verschiedene Personen unterschiedlich sein können (z.B. kann die eine Person bereits in Paris gewesen sein, eine andere jedoch noch nicht). Auch bei Fragen zu evaluativem Urteilen muß gespeicherte Information wieder abgerufen werden. Aber über das Auffinden und Vergleichen hinaus muß das Gefundene hier intern beurteilt werden. Für Aufgaben zum evaluativen Urteilen gibt es nur subjektiv richtige Antworten (z.B. Wein schmeckt besser als Bier; Ja/Nein).

Zysset et al. (2002, 2003) sind in ihren Studien der Frage nachgegangen, welche Bereiche des Gehirns bei evaluativem Urteilen eine herausragende Rolle spielen. In der fMRT-Studie von 2002 fanden sie signifikante Aktivierungen im vorderen frontomedianen Kortex (BA 9/10), dem unteren Präcuneus (BA 23/31) und dem linken unteren präfrontalen Kortex (BA 45/47) (siehe Abb. 3.3). In der anschliessenden Studie untersuchten die Autoren eingehender den vorderen medialen Präfrontalkortex. Auch in dieser Studie wurde die fMRT verwendet, und es zeigte sich, dass sich die Aktivierung bei Aufgaben, die evaluatives Urteilen erfordern, nicht nur auf den dorsalen Teil des vorderen frontomedianen Kortex beschränkt, sondern auch auf den ventralen Anteil ausdehnt (siehe Abb. 3.4).

Zusammenfassung Es wurde aufgezeigt, dass bei der Unterdrückung von Handlungsimitation vorwiegend frontomediane Kortexbereiche beteiligt sind, wohingegen beim Stroop-Paradigma frontolaterale Kortexbereiche und posteriore frontomediane Strukturen einbezogen werden (Abb. 3.2). Daher wurden in Anlehnung an die Studie von Brass et al. (2003) diese beiden Paradigmen bei dem behavioralen Experiment zur Dissoziation der neuralen Netzwerke eingesetzt. Hier jedoch bei einer Patientengruppe, die

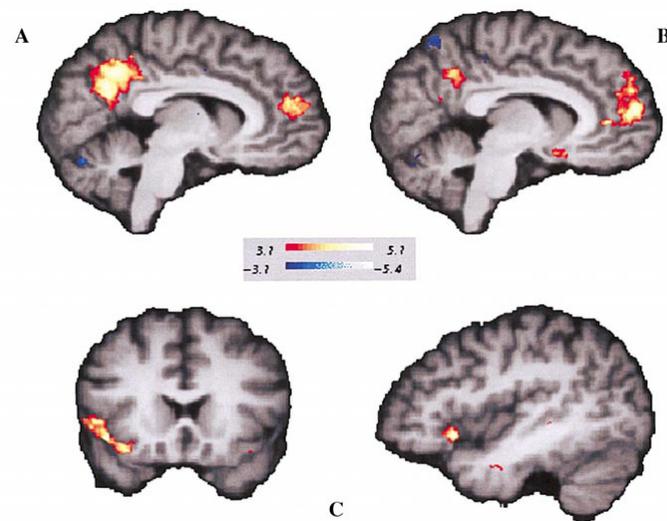


Abbildung 3.3.: Nach Zysset et al. (2002): (A) Kortikale Aktivierungen für den Kontrast „episodisch versus semantisch“ (mediale Oberfläche, $x = -7$). (B) Kortikale Aktivierungen für den Kontrast „evaluativ versus semantisch“ (mediale Oberfläche, $x = -7$), (C) Kortikale Aktivierungen für den Kontrast „evaluativ versus semantisch“ (koronare ($y = 16$) und sagittale ($x = -42$) Ansicht der Aktivierung im Gyrus frontalis inferior)

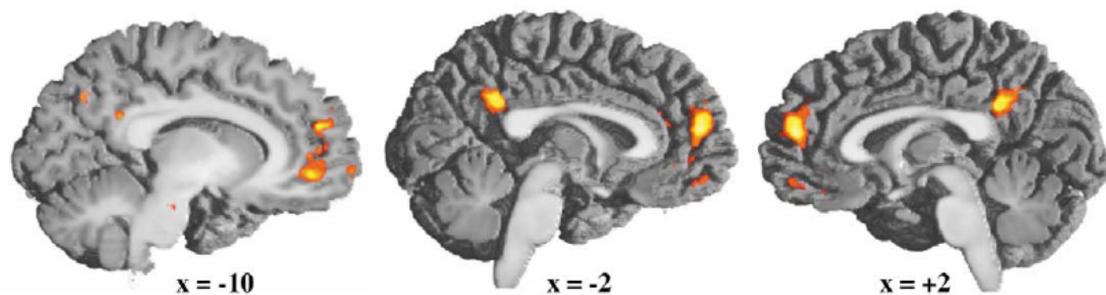


Abbildung 3.4.: Nach Zysset et al. (2003): Kortikale Aktivierungen für den Kontrast „evaluatives Urteilen“ versus „semantisches Gedächtnis“. Drei Sagittalschnitte der medialen Oberfläche mit den Hauptaktivierungen im anterioren medialen Präfrontalkortex und dem Präcuneus mit z-Werten > 3.1 .

homogen bezüglich Ort der Läsionen und des Schädigungsmechanismus ist.

Auch bei Aufgaben zu evaluativem Urteilen wurden bei gesunden Probanden signifikante Aktivierungen im medialen Präfrontalkortex gefunden (Zysset et al., 2002, 2003) (Abb. 3.3 und 3.4). In dem Experiment mit fMRT wird exakt das gleiche Paradigma verwendet. Im Gegensatz zu den Studien von Zysset et al. (2002, 2003), die mit gesunden Probanden durchgeführt wurden, nehmen hier jedoch die oben erwähnten Patienten teil.

Teil II.

Methodisches Vorgehen

4. Die funktionelle Magnetresonanztomographie

Mittels der MRT können sowohl anatomische Strukturen als auch metabolische Prozesse (z.B. Hirndurchblutung) bildlich dargestellt werden. Hierdurch ist es möglich bei der funktionellen MRT (fMRT) indirekt Rückschlüsse über die Aktivität des Gehirns zu ziehen.

Die Vorteile der fMRT gegenüber anderen bildgebenden Verfahren wie Positronen-Emissions- Tomographie (PET), Single- Photon- Emissions- Computer- Tomographie (SPECT) oder Elektro- Enzephalographie (EEG) liegen zum einen in ihrer guten räumlichen Auflösung im Millimeterbereich bei gleichzeitiger akzeptabler zeitlicher Auflösung im Bereich von Sekunden. Zum anderen ist die fMRT ein nicht-invasives Messverfahren, das ein körpereigenes Signal zur Bildgebung benutzt, so dass auf die Gabe von Kontrastmitteln verzichtet werden kann. Die fMRT liefert keine statischen Bilder über die Anatomie des Gehirns wie die MRT, sondern erlaubt Rückschlüsse über die Gehirnaktivität an einem bestimmten Ort zu einem bestimmten Zeitpunkt. Diese Messmethode ist daher insbesondere für die Kognitiven Neurowissenschaften hoch interessant, da auf diese Weise behaviorale und neurale Daten miteinander in Beziehung gesetzt werden können.

In den folgenden Abschnitten werden zunächst die physikalischen Grundlagen der Erhebung von MRT-Daten sowie die physiologischen Grundlagen der Messung von fMRT-Daten beschrieben. Im Anschluss wird die für die Messung von fMRT-Daten essentielle Methode der ultraschnellen Bildgebung erläutert. Abschließend wird auf die Vorverarbeitung und statistische Auswertung funktioneller Daten mittels des am Max-Planck-Institut entwickelten Leipzig Image Processing and Statistical Inference Algorithmus (LIPSIA) Programmpaketes eingegangen (Lohmann et al., 2001).

4.1. Physikalische Grundlagen

Spin und Präzession Die Nukleonen des Atomkerns (Protonen und Neutronen) besitzen einen Eigendrehimpuls, den sog. Spin. Da sich in den Atomkernen die Spins paarweise kompensieren, weisen nur Nuklide mit ungerader Anzahl von Nukleonen (z.B. Wasserstoffprotonen) einen Gesamtspin auf. Dieser Gesamtspin ist die Grundlage der Messung eines MRT-Signals. Da Protonen eine positive elektrische Ladung besitzen, entsteht bei der Rotation ein elektrischer Strom, der seinerseits ein Magnetfeld M induziert. In der Regel sind die so entstandenen Elementarmagnete willkürlich im Raum angeordnet, so dass sie sich in ihrer Magnetwirkung gegenseitig aufheben. Bringt man die Protonen jedoch in ein statisches Magnetfeld B_0 , so richten sie sich entweder parallel oder antiparallel zum Feldvektor aus (siehe Abb. 4.1). Letztere Ausrichtung ist mit einem höheren Energieniveau verbunden, so dass sich eine geringfügig größere Anzahl Protonen parallel ausrichtet. Die Addition der einzelnen Magnetvektoren führt zu einer Longitudinalmagnetisierung (Summenvektor) in Richtung des externen Magnetfeldes (z-Achse).

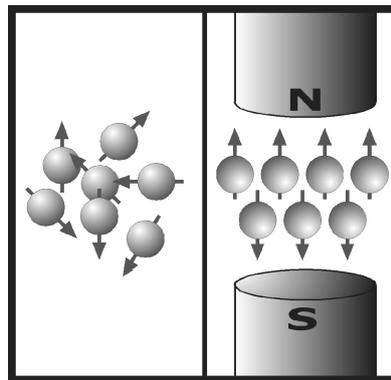


Abbildung 4.1.: Parallele und antiparallele Ausrichtung der Protonen im Magnetfeld (rechts). Modifiziert nach Schild (1997)

Darüber hinaus kommt es zu Wechselwirkungen zwischen dem magnetischen Feld der Protonen M und dem äußeren Magnetfeld B_0 , die zu einer kreiselnden Bewegung, der Präzessionsbewegung, der Protonen führen. Diese Präzessionsbewegung ist eine weitere Voraussetzung für die Meßbarkeit von MRT-Daten. Da die einzelnen Protonen jedoch nicht synchron präzedieren, heben sich die transversalen Magnetisierungsvektoren (M_{xy}) gegenseitig auf. Die Frequenz der Präzessionsbewegung ist proportional zur Stärke des externen Magnetfeldes und kann mit Hilfe der Larmor-Gleichung berechnet werden:

$$\omega_0 = \gamma * B_0$$

wobei:

- B_0 = Stärke des Magnetfeldes.
- γ = gyromagnetisches Verhältnis. Dieses ist für verschiedene Substanzen unterschiedlich und beträgt für Protonen 42,5 MHz/T.
- ω_0 = Präzessionsfrequenz (in Herz oder Megahertz).

Bei einem 3-Tesla-Gerät beträgt die Frequenz beispielsweise 125 MHz (125 Millionen Umdrehungen pro Sekunde).

Seit dem Jahr 1937 weiß man, dass sich Protonen durch Zufuhr von Energie in Form einer kurz eingestrahlten Radiowelle in eine antiparallele Position kippen lassen (Rabi, 1937). Heute ist bekannt, dass ein elektromagnetischer Impuls darüber hinaus zur Synchronisation der präzedierenden Protonen (die Protonen präzedieren dann „in Phase“) führt. Voraussetzung für diese Synchronisation ist, dass der eingestrahlte Impuls die gleiche Frequenz wie die Präzessionsbewegung besitzt.

Die induzierte antiparallele Ausrichtung einiger Protonen bewirkt nun die Schwächung der Longitudinalmagnetisierung. Gleichzeitig führt die phasische Präzessionsbewegung zu einem transversal gerichteten Magnetisierungsvektor, der sich mit den präzedierenden Protonen kreisförmig bewegt (siehe Abb. 4.2). Dieser bewegte Magnetisierungsvektor induziert in einer Empfangsspule eine Wechselspannung. Diese Wechselspannung wird gemessen und stellt das Magnet-Resonanz-Signal dar.

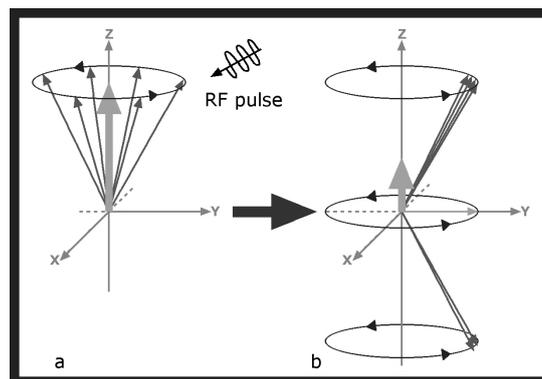


Abbildung 4.2.: Veränderungen der Longitudinal- und der Transversalmagnetisierung durch den Hochfrequenzimpuls. Modifiziert nach Schild (1997)

T_1 - und T_2/T_2^* -Relaxation Die Rückkehr der Protonen in den Gleichgewichtszustand wird als Relaxation bezeichnet und folgt einem exponentiellen Zerfall. Zwei Mechanismen sind hieran beteiligt (siehe Abb. 4.3):

Zum einen kehren die Spins in die Ausrichtung des Magnetfeldes zurück (relaxieren), wobei sich die Längsmagnetisierung zeitabhängig wieder aufbaut. Hierbei wird die zuvor zugeführte Energie an das umliegende Gitter abgegeben (=Spin-Gitter-Relaxation oder longitudinale Relaxation). Die zugeordnete Konstante wird als T_1 -Konstante bezeichnet und ist gewebs- und feldstärkeabhängig.

Nach Abschalten des Hochfrequenzimpulses geraten die Protonen rasch außer Phase und mit zunehmender Phasendifferenz geht die Transversalmagnetisierung verloren (= Dephasierung oder transversale Relaxation). Hierbei tauschen die Protonen untereinander Energie aus (= Spin-Spin-Wechselwirkung). Die zugeordnete Konstante wird als T_2 -Konstante, bzw. als T_2^* -Konstante bezeichnet. Sie ist ebenfalls gewebspezifisch, unabhängig von der Stärke des externen Magnetfeldes und stets kleiner als T_1 .

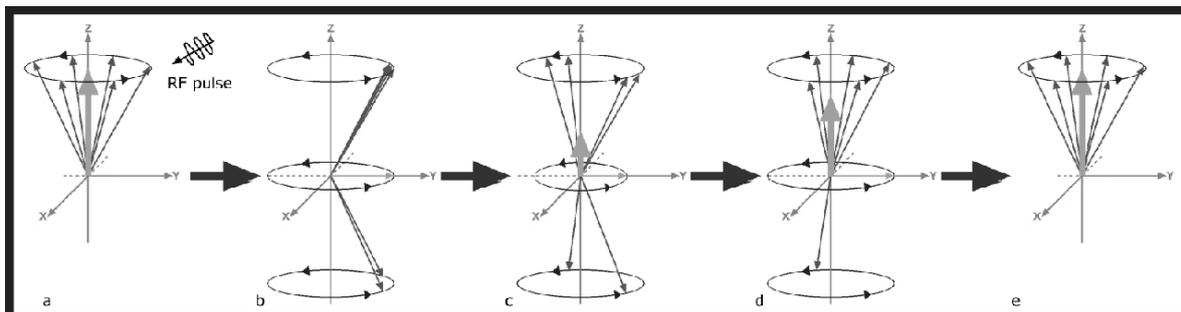


Abbildung 4.3.: T_1 - und T_2/T_2^* -Relaxation. Modifiziert nach Schild (1997)

Bildkontrast Die Signalintensität (Helligkeit) eines Gewebes im MR-Bild hängt von den Parametern Protonendichte, longitudinale Relaxation (T_1) und transversale Relaxation (T_2/T_2^*) ab. Durch die Wahl verschiedener Repetitionszeiten (Time to repeat, TR) oder Echozeiten (Time of Echo, TE) kann der Gewebekontrast verändert werden. TR bezeichnet hierbei die Zeitspanne zwischen zwei aufeinanderfolgenden Anregungen derselben Schicht. TE ist definiert als die Zeitspanne zwischen dem Schalten des Hochfrequenzimpulses und der maximalen Signalstärke.

T_1 -Gewichtung Bei Geweben mit kurzer T_1 -Relaxationzeit (z.B. Fett) baut sich die signalerzeugende Longitudinalmagnetisierung bereits kurz nach der Anregung wieder auf. Wählt man nun kurze TR-Zeiten (weniger als 500 ms) so erscheinen diese Gewebe auf dem MR-Bild hell, wohingegen beispielsweise langsam relaxierende Flüssigkeiten dunkel erscheinen. In diesem Fall wird der Kontrast überwiegend durch die T_1 -Relaxation bestimmt.

T_1 -gewichtete Bilder werden überwiegend zur Darstellung anatomischer Strukturen eingesetzt.

T_2 -/ T_2^* -Gewichtung Bei langer TR (mehr als 1500 ms) finden sich bei den T_1 -Werten keine relevanten Unterschiede mehr. Wird nun zusätzlich eine lange TE (mehr als 80 ms (T_2 -Gewichtung), bzw. 30 ms (T_2^* -Gewichtung) gewählt, so können sich die Unterschiede in der transversalen Relaxation (T_2/T_2^*) deutlich ausprägen. Da die Gewebe mit kurzem T_2/T_2^* (als Beispiel kann hier wieder Fett dienen) nun schon große Teile ihrer Signalintensität verloren haben erscheinen sie dunkel, wohingegen Gewebe mit langem T_2/T_2^* (z.B. Flüssigkeiten) hell erscheinen.

T_2/T_2^* -gewichtete Bilder verwendet man vorwiegend bei funktionellen Messungen.

Schichtwahl und Ortskodierung des MR-Signals Bei den mittels MRT erstellten Bildern handelt es sich um Schnittbilder durch den Körper. Um diese zu erhalten ist es notwendig, bestimmte Schichten auszuwählen und innerhalb dieser Schichten eine Ortskodierung vorzunehmen.

Das Gradientenfeld: Wahl von Lage und Dicke der Schicht Im MR-Gerät herrscht ein relativ homogenes Magnetfeld. Das bedeutet, dass sämtliche Protonen (H^+ -Ionen) des untersuchten Körpers dieselbe Larmor-Frequenz aufweisen, bzw. durch denselben Hochfrequenzimpuls angeregt werden können. Um nun eine bestimmte Schicht zu untersuchen wird dem externen Magnetfeld ein zweites Magnetfeld (sog. **Gradientenfeld**, siehe Abb. 4.4) überlagert, das aufgrund seiner kontinuierlich ansteigenden Stärke in dem ursprünglichen Magnetfeld einen Gradienten erzeugt. Entlang des ursprünglichen Magnetfeldes ändert sich nun die Larmor-Frequenz und es wird möglich, über die Frequenzwahl des Impulses eine Schicht selektiv anzuregen.

Der Schichtenselektions-Gradient wird nur während des Hochfrequenzimpulses eingeschaltet.

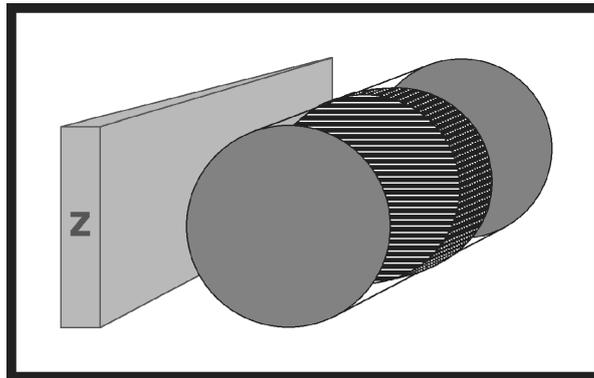


Abbildung 4.4.: Schichtwahl mittels des Gradientenfeldes. Modifiziert nach Köchli & Marincek (1998)

Frequenzkodiergradient und Phasenkodiergradient Nach der Wahl von Lage und Dicke der Schicht muß nun eine Ortskodierung innerhalb der Schicht vorgenommen werden.

Hierzu wird das ursprüngliche Magnetfeld mit zwei weiteren Gradientenfeldern, die im 90° -Winkel zueinander stehen, überlagert (siehe Abb. 4.5). Während beim **Frequenzkodiergradienten** das gleiche Prinzip wie bei der Schichtwahl Anwendung findet, liegt dem **Phasenkodiergradienten** die Induktion einer Phasenverschiebung zugrunde.

Durch die Kombination von Frequenz- und Phasenkodierung ist es möglich, jede kubische Volumeneinheit (Voxel) mittels mathematischer Verfahren zu lokalisieren. Mit Hilfe der Fourier-Transformation kann schließlich festgestellt werden, wie stark ein Signal einer bestimmten Frequenz und Phase ist.

Echo-Planar-Imaging Möchte man den zeitlichen Verlauf der Oxygenierung verfolgen, ist eine schnelle MR-Aufnahmetechnik nötig. Daher erfolgt die Erhebung der funktionellen Daten in der vorliegenden Arbeit mit *dem gradienten-basierten Echo-Planar-Imaging* (EPI). Es handelt sich hierbei um eine Methode ultraschneller Bildgebung. Vereinfacht lässt sich die EPI-Sequenz folgendermaßen beschreiben: Gemeinsam mit dem Hochfrequenzimpuls wird ein Schichtselektionsgradient geschaltet. Die weitere Ortskodierung der Voxel geschieht über initiale Phasen- und Frequenzkodierungsgradienten. Die Phasen- und Frequenzgradienten werden nun in kurzen Abständen gewechselt, um alle Voxel der gewählten Schicht zu messen. Der Vorteil dieser Sequenz liegt in der Schnelligkeit und in der hohen Sensibilität gegenüber Signalveränderungen.

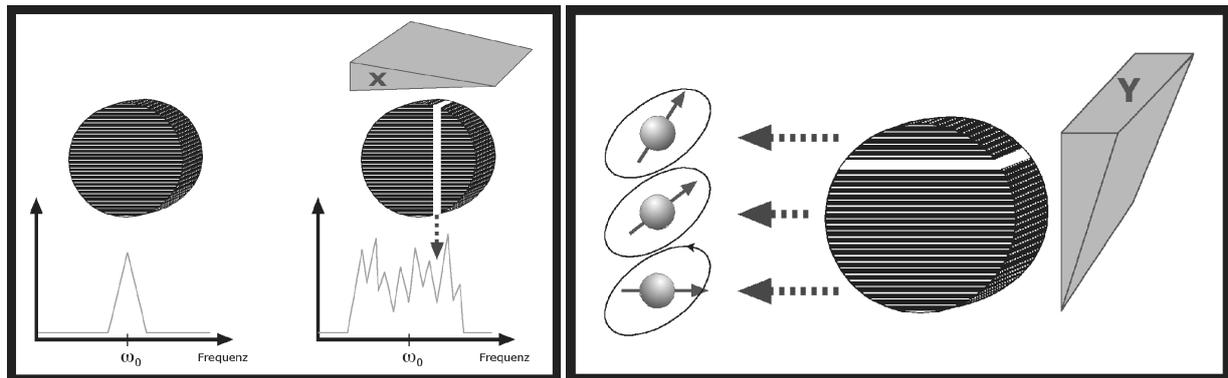


Abbildung 4.5.: Ortskodierung durch Frequenz- und Phasenkodiergradienten. Modifiziert nach Köchli & Marincek (1998)

4.2. Physiologische Grundlagen

BOLD-Effekt und neurovaskuläre Kopplung Der Begriff der fMRT steht für die bildliche Darstellung der Hirnaktivität mit Hilfe des BOLD-Effekts. Bei der fMRT wird Blut bzw. dessen Sauerstoffgehalt als natürliches Kontrastmittel genutzt. Daher wird das Messsignal als „BOLD-Response“ („Blood Oxygenation Level Dependent“) bezeichnet.

Der BOLD-Effekt wurde erstmals 1990 in Tierversuchen beobachtet (Belliveau et al., 1990; Ogawa et al., 1990). Es war bekannt, dass Oxyhämoglobin diamagnetische und Desoxyhämoglobin paramagnetische Eigenschaften besitzt (Pauling & Coryell, 1936). Pauling & Coryell (1936) beschreiben darüber hinaus ein Phänomen, das als „differential paramagnetism“ bezeichnet wird. Dieses besagt, dass die Menge des Sauerstoffs, den das Hämoglobin transportiert, umgekehrt proportional ist zu dem Ausmaß, mit dem es die magnetische Empfindlichkeit („Suszeptibilität“) der umgebenden Spins verändert. Radda et al. (1980) entdeckten, dass diese Suszeptibilitätseffekte mit der MRT gemessen werden können. Für das Messsignal bzw. dessen Aufzeichnung bedeutet das zum einen, dass das desoxygenierte Blut eine kürzere T_2^* -Zeit hat (Ogawa et al., 1990). Zum anderen zeigt das MR-Signal von desoxygeniertem Blut einen schnelleren Abfall als das von oxygeniertem Blut (Thulborn et al., 1982). Ogawa et al. (1990) bezeichneten diesen Effekt als BOLD-Signal. Darüber hinaus wird das BOLD-Signal durch die neurovaskuläre Kopplung, die auf Roy & Sherrington (1890) zurückgeht, beeinflusst. Sie nahmen an, dass die Zunahme der neuronalen Aktivität zu einer Vasodilatation der Arteriolen und damit zu einer Zunahme des Blutflusses führt. Heute besteht Einigkeit darüber, dass der

erhöhte Sauerstoffverbrauch der aktiven Neurone von einer disproportionalen Zunahme der Versorgung mit vollständig oxygeniertem Blut begleitet wird. Dies hat eine Abnahme der Konzentration an desoxygeniertem Blut in der hinter der Aktivierung gelegenen Region und somit eine Zunahme der T_2^* -Zeit und des MR-Signals zur Folge (McRobbie et al., 2003). Das BOLD-Signal kann daher als indirekter Indikator der neuralen Aktivität gesehen werden.

Verlauf der BOLD-Response Die BOLD-Response bildet die hämodynamische Antwort auf die neurale Aktivität ab. Hierbei kommt es durch den Sauerstoffverbrauch zunächst zu einem kurzen Abfall der Konzentration an oxygeniertem Hämoglobin unter den Ausgangswert (sog. initial dip). Dem initial dip schließt sich ein überkompensatorischer Anstieg der Zufuhr oxygenierten Blutes an, bis nach vier bis acht Sekunden ein Maximalwert erreicht ist (Buckner, 1998). Es ist jedoch zu beachten, dass dieses zeitliche Intervall von Individuum zu Individuum bzw. von Areal zu Areal variieren kann (Miezin et al., 2000). Nach der maximalen Aktivierung fällt das Signal innerhalb von fünf bis neun Sekunden auf ein 10% über dem Ausgangsniveau gelegenes Niveau ab. Daran anschließend findet sich meist ein zweiter deutlicher „undershoot“ (Kwong et al., 1992; DeYoe et al., 1994).

Räumliche und zeitliche Auflösung Durch die hämodynamische Antwort werden der räumlichen und der zeitlichen Auflösung Grenzen gesetzt.

Bezüglich der räumlichen Auflösung kommt es zum einen zu einem sog. Spill-over-Effekt der Oxygenierung. Das bedeutet, dass sich der Blutfluß über das Areal der Oxygenierung hinaus verteilt (Bandettini & Wong, 1998). Zum anderen ist sie von der Stärke des Magnetfeldes abhängig: Je stärker das Magnetfeld ist, desto mehr Protonen richten sich parallel aus. Das bedeutet, dass auch das gemessene Signal stärker ist, und somit mit steigender Magnetfeldstärke kleinere Voxel gemessen werden können.

Die zeitliche Auflösung wird insbesondere durch die Trägheit der hämodynamischen Antwort bestimmt. Hierbei finden sich sowohl interindividuelle als auch intraindividuelle Unterschiede (Aguirre et al., 1998).

4.3. Auswertemethoden

Ziel der Auswertung von fMRT-Daten ist es, signifikante Signalveränderungen zu lokalisieren und auf einen Zusammenhang mit dem experimentellen Design hin zu untersuchen. Hierzu ist zunächst eine Vorverarbeitung der Daten notwendig, bevor eine statistische Auswertung durchgeführt werden kann. Alle im folgenden geschilderten Verarbeitungsprozesse werden mit Hilfe des Software-Programms LIPSIA von Lohmann et al. (2001) durchgeführt.

Arten von MRT-Daten Im Verlauf eines fMRT-Experiments werden verschiedene Arten von Daten erhoben: hochaufgelöste anatomische 3D-Daten, T_1 -gewichtete MDEFT-Bilder (Modified Driven Equilibrium Fourier Transform), T_1 -gewichtete EPI-Bilder und funktionelle EPI-Daten.

Die Messung hochaufgelöster anatomischer dreidimensionaler Daten erfordert einen hohen zeitlichen Aufwand, weswegen diese Messung meist in einer getrennten Sitzung vor dem eigentlichen Experiment durchgeführt wird. Diese Daten dienen bei der Weiterverarbeitung der funktionellen Daten als 3D-Referenzbild.

Direkt vor der funktionellen Messung werden zwei Arten von MRT-Daten aufgezeichnet. Hierbei handelt es sich um T_1 -gewichtete, zweidimensionale anatomische Schichten (MDEFT-Bilder), die für die in der gleichen Sitzung erhobenen funktionellen Daten als Referenz dienen. Als zweites sind T_1 -gewichtete spin-echo EPI-Bilder zu nennen. Diese Bilder haben einen zusätzlichen T_1 -Kontrast zwischen grauer und weißer Substanz und werden zur genauen Bestimmung anatomischer Lokalisationen verwendet.

Die funktionellen EPI-Daten werden während des eigentlichen Experiments aufgezeichnet.

Vorverarbeitung

Bewegungskorrektur Im Verlauf einer fMRT-Messung können kleine Kopfbewegungen der Probanden auftreten. Hierdurch können Verschiebungen im Referenzsystem verursacht werden. Um diese Abweichungen auszugleichen wird ein Referenzbild aus der Zeitserie ausgewählt und im folgenden werden alle weiteren Bilder darauf abgebildet. Dies geschieht mittels einer afflinearen Transformation (rigid body). Treten nach dieser Korrektur noch sichtbare Kopfbewegungen auf, so wird der Proband von der Aus-

wertung ausgeschlossen, da eine eindeutige Lokalisation des BOLD-Signals dann nicht möglich ist.

Schichtkorrektur Da die Messung der einzelnen Schichten nicht simultan sondern zeitlich versetzt erfolgt, ist auch eine zeitliche Korrektur der Daten notwendig. Hierbei wird mittels nichtlinearer Interpolation (cubic-spline-Interpolation) in den gemessenen Schichten die Signalstärke ermittelt, die hier zum Zeitpunkt der Messung der ersten Schicht (Referenz) vorgelegen hätte.

Filterung Schließlich werden diejenigen Signalanteile ermittelt und herausgefiltert, die nicht auf die experimentelle Stimulation zurückzuführen sind. Solche Signalveränderungen können unterschiedliche Ursachen und Frequenzen haben. Bezüglich der Frequenzen werden hochfrequente (z.B. Herzschlag) und niederfrequente (z.B. drifts) Signalveränderungen unterschieden. Als Ursache für drifts kommen technische Ursachen (z.B. Magnetfeldveränderungen durch Erwärmung) oder physiologische Ursachen (z.B. Ermüdung, Abfall des BOLD-Signals über die Zeit) in Betracht. Zur Korrektur werden mittels der Fourier-Transformation die Frequenzen des Signals dargestellt. Hier können dann diejenigen Frequenzen, die nicht auf die experimentelle Situation zurückzuführen sind, herausgeschnitten werden. Anschließend wird eine inverse Transformation durchgeführt (=Zeitliches Filtern).

Wenn in einzelnen Voxeln spontane Signalveränderungen auftreten, so führt dies zu einem Rauschen im fMRT-Signal. Um diesen störenden Faktor herauszufiltern, wird das BOLD-Signal mittels eines Gauß-Filters räumlich geglättet. Hierbei wird die Signalintensität pro Bildpunkt mittels einer gewichteten, additiven Verknüpfung des Voxels mit benachbarten Voxeln relativiert. Dieses Vorgehen führt zwar zu einer Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses, gleichzeitig werden allerdings die Signalstärke sowie die räumliche Auflösung der Daten beeinträchtigt.

Registrierung und Normalisierung Um bei Gruppenanalysen Vergleichbarkeit gewährleisten zu können, müssen die individuellen Daten zunächst so transformiert werden, dass sie in ihrer räumlichen Ausdehnung und in ihren Relationen übereinstimmen.

Bei der Registrierung werden die gemessenen MDEFT-Daten aus dem zweidimensionalen in den dreidimensionalen Raum übertragen. Dies geschieht anhand einer Transformationsmatrix, in der die Rotations- und Translationsparameter beschrieben sind, die

mit Hilfe der hoch- und der niedrigaufgelösten anatomischen Datensätze sowie trilinearer Interpolation gefunden worden sind. Es findet also ein Abgleich zwischen den in einer getrennten Sitzung aufgenommenen anatomischen 3D-Daten und dem in der Sitzung der funktionellen Messung aufgezeichneten zweidimensionalen Datensatz statt.

Anschließend wird die räumliche Ausdehnung der individuellen dreidimensionalen Daten normiert (Normalisierung). Hierbei werden die individuellen Aufnahmen mittels der beschriebenen Transformationsmatrix in den erforderlichen Richtungen linear gedehnt, gestaucht oder gedreht, sodass die resultierenden Datensätze der Norm von Talairach & Tournoux (1988) entsprechen.

Die statistische Auswertung

Experimentelle Designs Welche Auswertungsmethoden verwendet werden, ist in erster Linie abhängig vom gewählten Design für die Stimuluspräsentation. Hier kann man zwischen dem Blockdesign und dem ereigniskorrelierten Design wählen.

Das ereigniskorrelierte Design bietet die Möglichkeit, gezielt Aktivierungsveränderungen zu einem bestimmten Zeitpunkt (beispielsweise bei Einsetzen eines Reizes) aufzudecken. Auch können Experimental- und Kontrollbedingungen uneingeschränkt randomisiert werden. Hierdurch können Habituationseffekte weitgehend verhindert werden. Diese hohe Variabilität des experimentellen Designs führt allerdings zu einer geringeren Detektionsstärke bezüglich statistischer Signifikanzen.

Allgemeines Lineares Modell (ALM) und Kontrast-Berechnung Das Allgemeine Lineare Modell gründet sich auf folgende Annahmen:

- Jeder Meßwert setzt sich aus dem tatsächlichen Wert, der durch verschiedene Einflussgrößen (z.B. Anteil der Bedingungen) zustandekommt, und einem Fehler zusammen. Der Fehler kann z.B. durch ein verrauschtes Bild oder ein Bewegungsartefakt entstanden sein.
- Das ALM eines einzelnen Voxels wird durch die (lineare) Gleichung

$$y_i = b_0 + b_k * x_{ik} + b_p * x_{ip} + e_i$$

bestimmt. Dabei gilt:

- ein Modell setzt sich aus i verschiedenen Gleichungen zusammen (für jeden scan eine)

- y_i ist der zu einem bestimmten Zeitpunkt i gemessene Wert
- x sind angenommene Werte, die sich aus der Faltung der theoretischen hämodynamischen Responsefunktion (HRF, siehe Abb. 4.6) mit dem Versuchsdesign ergeben ¹.
- b_0 ist die mittlere Aktivierung des Voxels über die ganze Meßzeitlänge
- b_k ist der Einfluß der Bedingung k auf diesen scan (i)
- b_p ist der Einfluß von Bedingung p auf diesen scan (i)
- e bezeichnet den Fehler. Er ist unabhängig, normalverteilt und hat den Erwartungswert 0.
- Die Parameter b sind Schätzer. Sie werden nach der Methode der kleinsten Quadrate geschätzt mit dem Ziel, den Fehler e zu minimieren.

Der zu einem bestimmten Zeitpunkt i gemessene Wert y_i an einem Voxel setzt sich also aus den unterschiedlichen Einflüssen der Bedingungen, den angenommenen Werten von x , sowie einem Fehler zusammen.

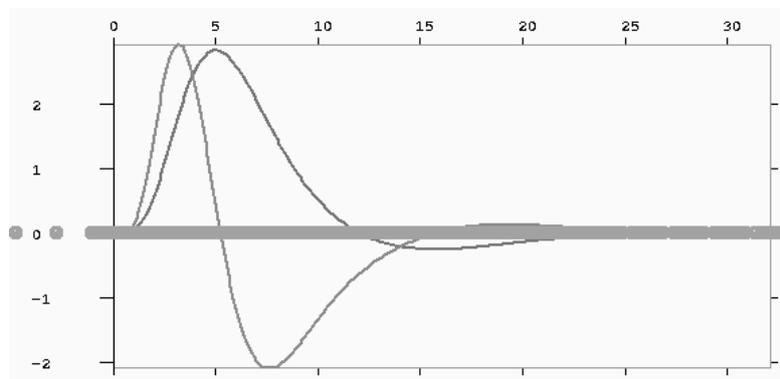


Abbildung 4.6.: Die theoretische hämodynamische Responsefunktion und ihre erste Ableitung

Bei der Kontrastberechnung werden die b -Werte für jedes Voxel mittels t-Statistik und gewichteter Linearkombination auf ihre statistische Bedeutsamkeit getestet. Die Statistik bezieht sich dabei immer auf gewählte Kontraste (z.B. evaluative vs. semantische Bedingung). Durch die Multiplikation der Regressionskoeffizienten mit dem Kontrastvektor

¹Für ereigniskorrelierte Designs wird zusätzlich mit der ersten Ableitung der HRF in der Zeit konvolviert.

werden die relevanten Bedingungen gewichtet (gewichtete Linearkombination). Da die Vektorsumme Null ergeben muss gewichtet man eine Bedingung *positiv*, die andere *negativ*. Als Ausgabeformate können bei der Kontrastberechnung verschiedene Formate, die von der Präsentationsform der Stimuli unabhängig sind, gewählt werden.

Zur Erstellung von *z-maps* wird für jeweils zwei zu vergleichende Bedingungen ein t-Test, basierend auf individuellen Daten, gerechnet (Bosch, 2000). Neben den geschätzten Parametern wird hierbei der Standardfehler verwendet. Man erhält eine gemittelte sog. Statistical Parametric Map (SPM) (Wellcome Department of Cognitive Neurology, 1999). Hier kann man sehen, welche Hirnareale **bei der jeweiligen Person** bei der einen Bedingung signifikant stärker aktiviert werden als bei der zu vergleichenden Bedingung. In der Ausgabe erscheinen diejenigen Areale rot, die durch die *positiv* gewichtete Bedingung signifikant stärker aktiviert werden als durch die *negativ* gewichtete. Die Areale, die durch die *negativ* gewichtete Bedingung signifikant stärker aktiviert werden, werden blau markiert.

Zur Erstellung von *contrast images* werden bei den individuellen Daten bezüglich der zu vergleichenden Bedingungen Rohwertdifferenzen geschätzter Parameter berechnet. Hier erhält man **individuelle maps**, die Differenzwerte angeben. Diese Differenzwerte entsprechen nicht Signifikanzwerten, sondern geben die prozentuale Signaländerung an. Wie bei den *z-maps* kann anhand der Gewichtung und der entsprechenden Farbgebung den *contrast images* die Richtung des Unterschieds entnommen werden.

Gruppenmittelung Bei der Gruppenmittelung der *z-maps* wird, nach Kontrasten getrennt, für jedes Voxel ein z-Test gerechnet. Hiermit wird untersucht, ob die z-Werte über alle Versuchspersonen in dem jeweiligen Kontrast signifikant von Null verschieden sind. Man erhält eine gemittelte SPM, der entnommen werden kann, welche Hirnareale **bei der Gruppe** bei der einen Bedingung signifikant stärker aktiviert werden als bei der zu vergleichenden Bedingung. Ein Nachteil dieser Methode der Gruppenmittelung besteht darin, dass die Ergebnisse nicht verallgemeinerbar sind, sondern nur für die untersuchten Personen gelten.

Bei der Gruppenmittelung der individuellen *maps*, die auf *contrast images* beruhen, werden für die in den *contrast images* eines Kontrastes gefundenen Differenzwerte t-Tests gerechnet. Man erhält wiederum eine gemittelte SPM, die anzeigt, ob sich die beobachteten Differenzen zwischen den Bedingungen signifikant von null unterscheiden, d.h. welche Hirnareale **bei der Gruppe** bei der einen Bedingung eine signifikant stärkere

Aktivierung zeigen als bei der zu vergleichenden Bedingung (Holmes & Friston, 1998). Bei dieser Methode werden nur diejenigen Effekte signifikant, die bei der Mehrheit der untersuchten Personen vorhanden sind.

Untersuchung der Zeitverläufe Bei der Kontrastberechnung kann ein signifikanter Aktivierungsunterschied in einem Areal sowohl durch eine Aktivierung, als auch durch eine Deaktivierung zustandekommen. Um zu überprüfen, ob die Aktivierungsunterschiede tatsächlich auf einer Aktivitätszunahme beruhen, können sog. *timelines* (=Zeitverläufe der Aktivierung an einem definierten Ort unter den einzelnen Bedingungen) berechnet werden. Die *timelines* kann man sich sowohl für jeden einzelnen Probanden als auch als Mittel der Gruppe ausgeben lassen. Üblicherweise werden die *timelines* an den Koordinaten der Signifikanzmaxima errechnet. Es besteht die Möglichkeit, bei der Berechnung nur dieses eine Voxel (*single*) zu berücksichtigen oder die umgebenden Voxel miteinzubeziehen (*26adj*).

Secondlevel-Analysen

Gruppenvergleich Um zwei Gruppen miteinander vergleichen zu können, führt man mittels der *contrast images* einen Gruppenvergleich durch. Hierbei werden die *contrast images* der einen Gruppe (z.B. Patienten) mit einem t-Test für unabhängige Stichproben voxelweise mit den *contrast images* der anderen Gruppe (z.B. Kontrollprobanden) verglichen. Es wird untersucht, ob sich die Mittelwerte der bei der Kontrastberechnung gefundenen Signifikanzwerte der beiden Gruppen unterscheiden. Als Ausgabe erhält man eine *z-map*. Ihr kann neben der Lokalisation der Unterschiede (Koordinaten) der Grad des Gruppenunterschieds in Form von z-Werten entnommen werden.

Prüfung auf Haupteffekte Will man untersuchen, ob es Haupteffekte für eine Bedingung, für die Gruppenzugehörigkeit oder ob es Wechselwirkungen zwischen Bedingung und Gruppenzugehörigkeit gibt, so kann mittels des Allgemeinen Linearen Modells und einer erneuten Kontrastberechnung eine weitere Art der Secondlevel-Analyse durchgeführt werden. Die Kontrastierung der Bedingungen wird nun über alle Versuchsteilnehmer hinweg durchgeführt. Um beispielsweise Haupteffekte bezüglich der Gruppenzugehörigkeit zu ermitteln, werden die Gruppen kontrastiert.

5. Neuropsychologische Testbatterie

Die Ergebnisse des behavioralen Experiments wurden mit den Ergebnissen folgender neuropsychologischer Tests korreliert, die in der Tagesklinik für kognitive Neurologie durchgeführt worden sind.

5.1. Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP)

Die Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung wurde von Zimmermann & Fimm (1993) zur Untersuchung von Alertness und geteilter Aufmerksamkeit entwickelt. Sie umfasst 12 Untertests: Alertness, Arbeitsgedächtnis, Augenbewegung, Gesichtsfeld/ Neglectprüfung, geteilte Aufmerksamkeit, Go-No Go-Test, Inkompatibilität, intermodaler Vergleich, Flexibilität, verdeckte Aufmerksamkeitsverschiebung, Vigilanztest und visuelles Scanning. Es handelt sich hierbei um einfache Reaktionsparadigmen, in denen selektiv auf gut diskriminierbare, sprachfreie Reize durch einen einfachen Tastendruck zu reagieren ist. Nach der Durchführung des Tests können die Ergebnisse in Form von statistischen Tabellen, Graphiken o.ä. ausgegeben werden.

5.2. Behavioral Assessment of the Dysexecutive Syndrom (BADS)

Wilson et al. (1996) entwickelten eine Testbatterie zur Untersuchung der Exekutivfunktionen. Mit dieser ist es möglich, die Schwierigkeiten im Alltag, die durch das dysexecutive Syndrom hervorgerufen werden, einzuschätzen. In insgesamt sechs Subtests werden unterschiedliche Teilfunktionen wie kognitive Flexibilität, Handlungsplanung und -kontrolle erfaßt. Zudem beinhaltet die Testbatterie einen Fragebogen zu Exekutivfunktionen. Dieser Fragebogen umfasst 20 Fragen zu den Bereichen emotionale oder Persönlichkeitsveränderungen, Veränderungen der Motivation, des Verhaltens und kognitive

Veränderungen. Die Summe der Einzelwerte wird in einen Gesamtscore umgerechnet, der die Basis für einen alterskorrigierten Indexwert bildet. Aufgrund fehlender deutscher Normen werden die britischen Normen als Grundlage gewählt. Definitionsgemäß liegt der Altersmittelwert bei 100, die Standardabweichung bei 15. Auf der Basis der von Matthes-von Cramon & Cramon (1999) berichteten deutschen Klinikstichprobe kann ein Wert < 90 als pathologisch angesehen werden.

5.3. Wechsler Memory Scale (WMS-R)

Zur Untersuchung der Gedächtnisleistung wurde die „Wechsler Memory Scale-Revised“ (WMS-R) durchgeführt, bei der verbales (z.B. Wortpaare, Geschichten) und figurales Material (z.B. visuelle Paarassoziationen, einfache geometrische Figuren) dargeboten und unmittelbar sowie nach einem Intervall von ca. 30 Minuten abgefragt werden (Wechsler, 1987). Hieraus werden Indexwerte für die verbale und visuelle Gedächtnisleistung errechnet. Zudem wird aus beiden Werten ein Gesamtscore gebildet. Für die verzögerte Reproduktionsleistung wird ebenfalls ein Gesamtscore errechnet. Da zum Zeitpunkt der Untersuchung noch keine deutschen Normen vorlagen, erfolgte die Umrechnung in Indexwerte auf der Basis amerikanischer Normen. Definitionsgemäß liegt der Altersmittelwert bei 100, die Standardabweichung bei 15.

5.4. California Verbal Learning Test (CVLT)

Der „California Verbal Learning Test“ (Delis et al., 1987) gibt Informationen über proaktive (Störanfälligkeit der Gedächtnisleistung durch zuvor gelerntes Material) und retroaktive Interferenz (Störung der Gedächtnisleistung für Lernmaterial durch nachfolgend Gelerntes). Zudem lässt er erkennen, in welchem Ausmaß semantische Kategorien Gedächtnisfunktionen unterstützen. Hierzu werden den Probanden in fünf Lerndurchgängen 16 Wörter aus vier unterschiedlichen semantischen Kategorien vorgelesen (Targetliste). Nach jedem Lerndurchgang erfolgt ein freier Abruf. Anschließend wird eine Distraktorliste dargeboten, die ebenfalls 16 Wörter enthält. Diese Liste soll einmal frei abgerufen werden. Nach dem freien Abruf der Distraktorliste sollen nochmals alle erinnerlichen Items der Targetliste zunächst frei, anschließend in einem hinweisgestützten Abruf (Vorgabe der semantischen Kategorien als Hinweisreiz) genannt werden. Bei der

verzögerten Rekognitionsprüfung (nach 30 min.) wird die Identifikation der Targetitems aus einer Liste, die einige Distraktoritems sowie neue Wörter enthält, gefordert.

5.5. Neuropsychiatrisches Inventar (NPI)

Das Neuropsychiatrische Inventar („Neuropsychiatric Inventory“) wurde von Cummings et al. (1994) zur Erfassung von Verhaltensauffälligkeiten bei Patienten mit dementiellen Erkrankungen entwickelt (Levy et al., 1998). In einem strukturierten Interview werden zehn Verhaltensbereiche evaluiert, in denen demente Patienten häufig Auffälligkeiten zeigen. Es handelt sich hierbei um die Bereiche Wahn, Halluzinationen, Agitation/Aggression, Dysphorie, Ängstlichkeit, Euphorie, Apathie, Disinhibition, Irritierbarkeit/Labilität und abnormes motorisches Verhalten. Zudem werden die vegetativen Bereiche Schlaf und Essverhalten abgefragt und eingeschätzt. Als Informanten dienen enge Bezugspersonen des Patienten, denen für jeden Bereich zunächst einige Eingangsfragen gestellt werden. Werden die Fragen positiv beantwortet, erfolgt eine detaillierte Befragung, sowie eine Beurteilung der Häufigkeit und des Schweregrads der Symptomatik.

Zur Korrelation mit den behavioralen Ergebnisse wurden diejenigen Unterskalen ausgewählt, die Funktionen betreffen, von denen man annehmen kann, dass sie nach Schädel-Hirn-Traumata beeinträchtigt sind (Cummings et al., 1994; Kilmer et al., 2006). Hierzu zählen Agitation/Aggression, Dysphorie, Apathie, Disinhibition und Irritierbarkeit/Labilität.

Teil III.

Empirischer Teil

6. Auswahl der Versuchspersonen

Bislang wurden nur wenige Patientenstudien zu den hier gewählten Paradigmen durchgeführt (z.B. Lhermitte et al., 1986; De Renzi et al., 1996; Brass et al., 2005b). Zudem wurden diese Studien meist mit Patienten durchgeführt, die Läsionen des Frontalkortex unterschiedlicher Lokalisation und Ätiologie aufwiesen. Hierbei ist kritisch anzumerken, dass der Einfluß unterschiedlicher Schädigungsätiologien auf die Hirnfunktionen bisher nicht geklärt ist.

Aus diesem Grund wurde in der vorliegenden Studie Wert darauf gelegt, dass die untersuchte Patientengruppe einheitlich bezüglich des Läsionsortes (Markfuß der Gyri frontales superiores) und -mechanismus (diffuse axonale Schädigungen) ist. Hierdurch ist es möglich zu charakterisieren, welche Einflüsse der gewählte Schädigungsmechanismus und -ort auf die untersuchten Hirnfunktionen hat, und eine gute Vergleichbarkeit der Patienten untereinander und gegenüber einer alters-, bildungs- und geschlechtsgematchten Kontrollgruppe wird gewährleistet.

Da hinsichtlich der sozioökonomischen Bedeutung insbesondere die Langzeitfolgen von Schädel-Hirn-Traumata und somit die Möglichkeiten rehabilitativer Strategien interessieren, wurde bei der Auswahl der Patienten darauf geachtet, dass das Ereignis mindestens 6 Monate zurückliegt und die in den neuropsychologischen Tests gemessene Symptomatik als chronisch einzustufen ist.

Als Grundlage für die Auswahl dienten die Ergebnisse einer anatomischen MRT-Untersuchung (3 Tesla). Die Mikroblutungen als Hinweise für diffuse axonale Schädigungen wurden mittels einer T2*-MRT-Untersuchung diagnostiziert, da dieses eine höhere Sensitivität hat als die Computertomographie (Metting et al., 2007; Scheid et al., 2003, 2007). Daraus resultierte eine bezüglich des Läsionsortes und der Art der Schädigung homogene Gruppe.

Desweiteren wurden die Patienten klinisch, sowie mit der in Kapitel 5 dargestellten neuropsychologischen Testbatterie untersucht. Mittels dieser Testbatterie wurden zum einen kognitive Leistungen (Aufmerksamkeit, Exekutivfunktionen und Gedächtnis) aber

auch Beeinträchtigungen hinsichtlich des Verhaltens erfasst. Intaktes Aufgaben- und Sprachverständnis, sowie ein den Anforderungen angemessener körperlicher und psychischer Gesundheitszustand waren weitere Auswahlkriterien.

Sowohl die Patienten als auch die Kontrollprobanden waren Rechtshänder, hatten ein normales oder korrigiertes Sehvermögen, normales Farbsehvermögen, sprachen deutsch als Muttersprache und nahmen keine Medikamente ein. Bei den Kontrollprobanden waren keine neurologischen oder psychiatrischen Erkrankungen bekannt.

7. Unterdrückung von Handlungsimitation bei Schädel-Hirn-Trauma

7.1. Fragestellung

Diffuse axonale Schädigungen, die im Rahmen von Schädel-Hirn-Traumata auftreten, sind vorwiegend im Bereich der Frontallappen zu finden sind (Scheid et al., 2003)(siehe Kapitel 1.3). Folglich ziehen sie exekutive Dysfunktionen und Verhaltensauffälligkeiten nach sich. Ziel der vorliegenden Studie war es, die Leistung von Patienten mit diffusen axonalen Schädigungen bei Aufgaben, die mit dem Frontallappen assoziierte kognitive Funktionen ansprechen, zu untersuchen. Hierzu wurden zwei Aufgaben gewählt, die unterschiedliche funktionelle Prozesse und strukturelle Netzwerke im Bereich der Frontallappen einbeziehen (Brass et al., 2005b). Bei den Versuchen wurde zum einen eine Aufgabe verwendet, bei der die Teilnehmer Handlungsimitation unterdrücken mußten (Brass et al., 2003, 2005b). Wie in vorangegangenen Studien gezeigt wurde, beansprucht dieses Paradigma unter anderem frontomedian gelegene Kortextbereiche (siehe Kapitel 3 Abschnitt: „Unterdrückung von Handlungsimitation“ auf Seite 18). Als Maß für kognitive Funktionen, die hauptsächlich mit frontolateralen Kortextbereichen assoziiert sind (siehe Kapitel 3 Abschnitt: „Stroop-Interferenz“ auf Seite 21) wurde eine computerisierte Version des Stroop-Tests verwendet (Brass et al., 2001; MacLeod, 1991; Stroop, 1935). Es wird angenommen, dass Läsionen im Bereich der Frontallappen die Leistung bei der Unterdrückung von Handlungsimitation beeinträchtigen (Brass et al., 2003). Hinsichtlich des Stroop-Tests geht man davon aus, dass hiermit vorwiegend Exekutivfunktionen, nämlich die Bewältigung von Interferenz und die Antwortunterdrückung, untersucht werden können (Schroeter et al., 2002, 2004a,b). Auch hier wird angenommen, dass die Leistung

durch Läsionen in frontalen Bereichen des Gehirns beeinträchtigt wird. In Anlehnung an die Studie von Brass et al. (2005b) wurde im vorliegenden Experiment das Stroop-Paradigma als Kontrollbedingung verwendet.

7.2. Versuchspersonen

An der Studie nahmen zehn Patienten mit diffusen axonalen Schädigungen nach Schädel-Hirn-Trauma teil (Mittelwert des Alters: 26.2 ± 9.1 Jahre¹, Altersspanne: 18-45 Jahre, neun männliche Patienten und eine weibliche Patientin). Alle Patienten litten an einem schweren Schädel-Hirn-Trauma (9 Patienten Grad III nach Todorow, Bewusstseinsverlust > 24 Stunden, ein Patient Grad I nach Todorow, Bewusstseinsverlust < 1 Stunde; alle Patienten zeigten eine posttraumatische Amnesie von > 24 Stunden nach Lucas (1999)) aufgrund eines Verkehrsunfalles mit der Ausnahme von zwei Patienten, bei denen das Schädel-Hirn-Trauma die Folge eines Sturzes war.

Die Patienten wurden mit zehn bezüglich Alter, Geschlecht und Bildungsgrad exakt gematchten Kontrollprobanden verglichen.

Das mit der neuesten Fassung der Erklärung von Helsinki übereinstimmende Forschungsprotokoll wurde von der Ethikkommission der Universität Leipzig genehmigt. Vor dem Untersuchungstermin erhielten die Teilnehmer eine vollständige Beschreibung des Versuchsablaufs und der -inhalte und erklärten schriftlich ihr Einverständnis. Die Studienteilnehmer erhielten eine Aufwandsentschädigung. Für einen Überblick über die teilnehmenden Patienten siehe Tabelle 7.1 auf Seite 52 und Tabelle 7.2 auf Seite 53.

7.3. Experiment 1: Unterdrückung von Handlungsimitation

7.3.1. Methode

Material Der Versuch wurde wie bei Brass et al. (2003) an einem DOS-kompatiblen Computer mit einem 17-Zoll Farbmonitor durchgeführt. Als Versuchssoftware wurde das Experimental Run Time System, Version 3.28 (Beringer, 1995) verwendet. Die Reaktionszeiten wurden mittels eines speziell angefertigten Antwortapparats aufgezeichnet. Im

¹wenn nicht anders erwähnt wird immer die Standardabweichung (SD) berichtet

Tabelle 7.1.: Charakterisierung der Patienten

Nr.	Alter	Geschlecht	Bildung (Jahre)	ZSU (Monate)	PrTA (Tage)	PoTA (Tage)
1	27	m	12	96		
2	21	m	9	55	14	35
3	19	m	12	40		6
4	45	w	10	41	0	199
5	21	m	11	43		
6	21	m	10	22	550	120
7	39	m	10	26	0	42
8	18	m	10	13	0	14
9	29	m	12	7	7	21
10	22	m	10	43	30	70
<i>MW ± SD</i>	26.2 ± 9.1		10.6 ± 1.1	38.6 ± 25.2	85.9 ± 205	63.4 ± 65.9

Abkürzungen: m = männlich; w = weiblich; ZSU = Zeit seit dem Unfall; PrTA = prätraumatische Amnesie; PoTA = posttraumatische Amnesie; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung

Gegensatz zu der bei Brass et al. (2003) verwendeten Tastatur waren die Tasten hier nicht berührungssensibel, sondern reagierten auf Loslassen. Das bedeutet, dass die Versuchspersonen die Tasten stets leicht gedrückt zu halten hatten und der Computer beim Loslassen der Taste die Reaktionszeit und die Antwort aufzeichnete.

Es wurde überprüft, dass sich durch die Verwendung der anderen Tastatur keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Reaktionszeiten und der Fehlerraten ergeben.

Versuchsablauf Die Probanden sahen auf den Bildschirm. Sie wurden angewiesen, ihre rechte Hand so auf die Tastatur zu legen, dass sie mit Mittel- und Zeigefinger die Tasten bequem leicht gedrückt halten konnten. Da es sich bei den Versuchspersonen ausschließlich um Rechtshänder handelte, wurden bei diesem Versuch nur die Tasten für den rechten Zeige- und Mittelfinger verwendet. Darüber hinaus bekamen die Teilnehmer die Anweisung, den Zeigefinger zu heben, sobald eine 1 erschien und den Mittelfinger

Tabelle 7.2.: Lokalisation der diffusen axonalen Schädigungen

Nr.	Läsionsort	SHT
1	Mark-Rinden-Grenze hochfrontal re. (angedeutet auch links)	Geschl. SHT Grad III
2	Pontomesenzephalie Haubenregion li., telenzephalie Mark-Rinden-Grenze (beidseits frontoparietal, sowie re. temporal) und Markfuß von F1 re.	Geschl. SHT Grad III
3	Marklager des anterioren Schläfenlappens li., anteriore Balkeneinstrahlung li., Markfuß von F1 li., Marklager von F2 re. (geringere Ausprägung).	Geschl. SHT Grad III
4	Gyrus parahippocampalis re., Capsula interna li., Markfuß von F1 li., von F1/2 re.	Geschl. SHT Grad III
5	F1 li., biparietal im Marklager, re. betont	Geschl. SHT Grad III
6	Mark-Rinden-Grenzbereich im Marklager von F1, von T1/2 re. und biparietal, Einstrahlung in den vorderen Balken bds.	Geschl. SHT Grad III
7	anteriorfrontales und frontodorsales Marklager bds., betont im Markfuß von F1 li	Geschl. SHT Grad III
8	Markfuß von F1 bds.	Geschl. SHT Grad III
9	Markfuß von F1 re. mehr als li., parietales und li. suprainsuläres Marklager.	Wahrscheinlich offenes SHT Grad III
10	frontales Marklager li., paraventriculärer Stammganglienbereich li., lateraler Thalamus li., Mittelhirnfuss re.	Geschl. SHT Grad III

Abkürzungen: *re.* = rechts, *li.* = links, *bds.* = beidseits, *SHT* = Schädel-Hirn-Trauma, *geschl.* = geschlossenes

zu heben, sobald eine 2 erschien. Sie wurden dazu angehalten möglichst schnell und möglichst richtig zu antworten.

Vor dem eigentlichen Versuch konnten sich die Probanden in einem Übungsteil, der 20 Versuchsdurchläufe umfasste, mit der Aufgabenstellung vertraut machen. Der Versuchsteil selbst bestand aus drei Blöcken, zwischen denen die Möglichkeit zu kurzen Pausen gegeben war. Jeder Block umfasste 50 Versuchsdurchläufe, die in randomisierter Reihenfolge präsentiert wurden.

Die Präsentation der einzelnen Versuchsdurchläufe erfolgte in kurzen Videosequenzen (siehe Abb. 7.1). Das Startbild, das für alle Sequenzen verwendet wurde, zeigte eine

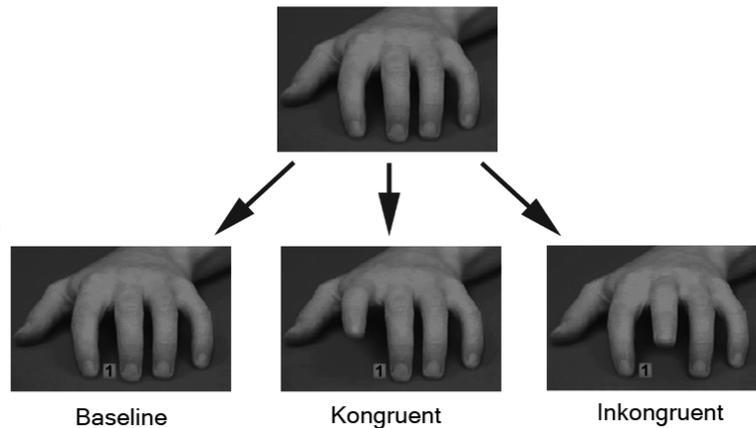


Abbildung 7.1.: Aufgabe zur Unterdrückung von Handlungsimitation (Brass et al., 2003)

Hand in Ruheposition, der Ausgangsposition. Dieses Bild erschien für 2000 ms auf dem Bildschirm. Daran anschliessend folgte ein Bild, das sowohl die Zahl (als Aufgabe den entsprechenden Finger zu heben), als auch entweder eine ruhende Hand (für die Kontrollbedingung) oder eine Hand, die einen der beiden Finger hob (für die kongruente und die inkongruente Bedingung), zeigte. Die Zahl erschien hierbei zwischen dem Zeige- und dem Mittelfinger der gezeigten Hand. Dieses Bild wurde 30 ms lang gezeigt. Hierauf folgte ein weiteres, auf dem die Hand entweder weiterhin ruhig blieb (Kontrollbedingung) oder die begonnene Bewegung fortsetzte (kongruente und inkongruente Bedingung). Auch dieses zweite Bewegungsbild erschien für 30 ms auf dem Bildschirm. Bei den Bewegungen endete die Videosequenz mit gehobenem Finger. Das letzte Bild wurde 4240 ms lang gezeigt.

Die Aktivierungszeit der Antworttasten betrug insgesamt 4300 ms. Somit war auch beeinträchtigteren Patienten ein Beantworten der Aufgaben möglich. Die Videosequenzen bzw. die einzelnen Bilder waren nur so lange auf dem Bildschirm zu sehen, bis die Teilnehmer eine Antwort gegeben hatten. Das Intervall zwischen den einzelnen Versuchsdurchläufen, in dem der Bildschirm leer blieb, hatte eine Dauer von 2000 ms.

Bedingungen Die Aufgabe beinhaltete drei unterschiedliche Bedingungen (siehe Abb. 7.1): Bei der Kontrollbedingung erschien eine Zahl zwischen den Fingern der Hand auf dem Bildschirm während die Hand selbst bewegungslos blieb. Bei der kongruenten Bedingung stimmten die Zahl und die gezeigte Fingerbewegung überein (beispielsweise

erschien eine 1 und die Hand auf dem Bildschirm hob den Zeigefinger). Dahingegen hob die gezeigte Hand bei der inkongruenten Bedingung nicht den der Zahl entsprechenden Finger (beispielsweise erschien eine 1 und die Hand auf dem Bildschirm hob den Mittelfinger).

Datenanalyse Es wurden für jeden Teilnehmer die Mittelwerte der Reaktionszeiten und der Fehlerraten für die einzelnen Bedingungen (Kontrollbedingung, inkongruente, kongruente Bedingung) berechnet. In die Berechnung der Reaktionszeiten flossen nur die korrekten Antworten ein. Die Normalverteilung wurde für jede Bedingung jeweils für die Patientengruppe und die Gruppe der Kontrollprobanden mittels eines einseitigen Kolmogorov-Smirnov-Tests überprüft ($p > 0.05$). Anschließend wurden ANOVAs (Analysis of Variance) mit Messwiederholungen sowie mit den Innersubjektfaktoren „Bedingung“ (Kontrollbedingung vs. kongruente Bedingung vs. inkongruente Bedingung) und „Gruppenzugehörigkeit“ (Patienten vs. Kontrollprobanden) durchgeführt. Waren die Ergebnisse der ANOVA signifikant, wurden gepaarte Post-hoc Student's -T-Teste abgeschlossen. Wenn es erforderlich war, wurden signifikante Werte für Mehrfachvergleiche nach Bonferroni angepaßt.

Es ist bekannt, dass Patienten mit Hirnschädigungen eine größere Variabilität in ihrer behavioralen Leistung zeigen, insbesondere wenn die Frontallappen betroffen sind (MacDonald et al., 2006). Zudem reagieren Patienten mit diffusen axonalen Schädigungen generell langsamer als Kontrollprobanden (Felmingham et al., 2004; Salmund & Sahakian, 2005). Diese Einflüsse konnten auch in unserer Studie beobachtet werden (siehe Abb. 7.3 auf Seite 61). Da diese zu verminderter statistischer Power führen können, wurden die Mittelwerte der Reaktionszeiten normalisiert (siehe Abb. 7.4 auf Seite 61). Dafür wurden die individuellen Reaktionszeiten der Kontrollbedingung gleich 100% gesetzt. Dadurch wurde es möglich, die Mittelwerte der Reaktionszeiten der kongruenten und der inkongruenten Bedingung in Prozent der Kontrollbedingung auszudrücken. Erneut wurde die Verteilung der Daten mittels des Kolmogorov-Smirnov-Tests überprüft. Diese Analyse bestätigte die Normalverteilung ($p > 0.05$), wodurch die Anwendung parametrischer Tests gerechtfertigt wird. Anschließend wurden die ANOVAs mit Messwiederholungen und die dazugehörigen Post-hoc Student's T-Teste wiederholt. Hierbei beinhaltete der Faktor „Bedingung“ jetzt nur die inkongruente und die kongruente Bedingung, da die Kontrollbedingung zur Normalisierung der Daten herangezogen worden war. Für die Fehlerraten der Kontrollprobanden konnte aufgrund zahlreicher Nullwerte

keine Normalisierung durchgeführt werden.

Die Korrelationsanalyse wurde generell nach Pearson durchgeführt.

7.3.2. Ergebnisse

Die Mittelwerte der Reaktionszeiten in den drei Bedingungen sind in Abbildung 7.3 auf Seite 61 dargestellt. Für die Patientengruppe fand sich die kürzeste mittlere Reaktionszeit in der kongruenten Bedingung (446.01 ± 159.65 ms)² gefolgt von der Kontrollbedingung (499.76 ± 161.1 ms). Die längste mittlere Reaktionszeit zeigte sich in der inkongruenten Bedingung (535.75 ± 135.19 ms). Die ANOVA mit Messwiederholungen ergab bei zwei berücksichtigten Innersubjektfaktoren (Gruppenzugehörigkeit: Patienten vs. Kontrollprobanden und Bedingung: Kontrollbedingung vs. kongruente Bedingung vs. inkongruente Bedingung) einen signifikanten Unterschied für die Bedingung ($F=10.6$, $df=2$, $p=0.001$). Dahingegen wurden für die Gruppenzugehörigkeit keine signifikanten Effekte gefunden ($F=3.29$, $df=1$, $p=0.104$). Auch zeigte sich keine Interaktion zwischen Gruppenzugehörigkeit und Bedingung ($F=1.23$, $df=2$, $p=0.316$). Brass et al. (2003) nahmen an, dass sich die längsten Reaktionszeiten in der inkongruenten Bedingung finden würden. Mittels eines gepaarten Post-hoc Student's T-Tests konnte für die Gruppe der Kontrollprobanden bestätigt werden, dass die Reaktionszeit bei der inkongruenten Bedingung signifikant länger als in der kongruenten und der Kontrollbedingung war ($T=-7.7$, $p < 0.001$; $T=-4.1$, $p < 0.01$; einseitiger Test, p wurde für Mehrfachvergleiche nach Bonferroni angeglichen). Erwartungsgemäß reagierten die Kontrollprobanden auch bei kongruenten Versuchsdurchläufen schneller als bei Versuchsdurchläufen der Kontrollbedingung ($T=3.9$, $p < 0.01$). Obwohl auch die Mittelwerte der Patientengruppe diese Effekte zeigen, wurden hier keine signifikanten Ergebnisse gefunden (inkongruente Bedingung vs. kongruente Bedingung $T=-1.6$, $p > 0.05$; inkongruente Bedingung vs. Kontrollbedingung $T=-0.7$, $p > 0.05$; kongruente Bedingung vs. Kontrollbedingung $T=1.3$, $p > 0.05$).

Nach der Normalisierung der Daten (siehe Abb. 7.4 auf Seite 61) zeigte die ANOVA mit Messwiederholungen für die zwei Innersubjektfaktoren (Gruppenzugehörigkeit: Patienten vs. Kontrollprobanden und Bedingung: kongruente Bedingung vs. inkongruente Bedingung) einen signifikanten Unterschied für die Bedingung ($F=39.6$, $df=1$, $p < 0.001$) sowie eine Interaktion zwischen Bedingung und Gruppenzugehörigkeit ($F=5.2$, $df=1$,

²Die Ergebnisse werden, wenn nicht anders gekennzeichnet, in *Mittelwert \pm SD* angegeben.

$p < 0.05$). Hingegen wurde für die Gruppenzugehörigkeit kein signifikantes Ergebnis gefunden ($F=0.15$, $df=1$, $p > 0.05$). Die normalisierten Reaktionszeiten waren sowohl in der Patienten- als auch in der Kontrollprobandengruppe bei inkongruenten Zielreizen signifikant länger als bei kongruenten Zielreizen ($T=-12.1$, $p < 0.001$; $T=-2.6$, $p < 0.05$; gepaarter, einseitiger Students T-Test) (siehe Abb. 7.4 auf Seite 61). Beim Vergleich mit der Kontrollbedingung zeigte sich, dass die Reaktionszeiten der inkongruenten Bedingung signifikant länger (Kontrollprobanden $T=4.4$, $p=0.001$; Patienten $T=1.8$, $p < 0.05$), diejenigen der kongruenten Bedingung jedoch signifikant kürzer waren (Kontrollprobanden $T=-4.1$, $p < 0.005$; Patienten $T=-1.5$, $p=0.09$; einseitige one sample Students T-Teste gegen 100). Um diese Interaktion genauer zu untersuchen, wurde für beide Gruppen die Differenz zwischen den normalisierten Reaktionszeiten der inkongruenten und der kongruenten Bedingung gebildet und diese anschließend miteinander verglichen. Die Differenz der Kontrollgruppe war hier signifikant höher ($19.8 \pm 5.2\%$) als diejenige der Patientengruppe ($10.7 \pm 13.1\%$; $T=-2.3$, $p < 0.05$; gepaarter, zweiseitiger Students T-Test), was hauptsächlich durch die Differenzen der beiden Gruppen in der inkongruenten Bedingung verursacht wurde (Kontrollprobanden vs. Patienten in der inkongruenten Bedingung $T=-1.7$, $p=0.06$; in der kongruenten Bedingung $T=0.7$, $p=0.52$; gepaarter, einseitiger Students T-Test), wie bereits aus der Literatur zu erwarten war (Brass et al., 2003; Lhermitte et al., 1986; Luria, 1980).

Die Mittelwerte der Fehlerraten der drei Bedingungen sind auf Abbildung 7.5 auf Seite 61 dargestellt. Die ANOVA mit Messwiederholungen ergab bei zwei berücksichtigten Innersubjektfaktoren (Gruppenzugehörigkeit: Patienten vs. Kontrollprobanden und Bedingung: Kontrollbedingung vs. kongruente Bedingung vs. inkongruente Bedingung) ein signifikantes Ergebnis für die Bedingung ($F=24.3$, $df=2$, $p < 0.001$). Hingegen wurde für die Gruppenzugehörigkeit kein signifikanter Effekt gefunden ($F=0.29$, $df=1$, $p > 0.05$). Auch zeigte sich keine Interaktion zwischen Bedingung und Gruppenzugehörigkeit ($F=1.7$, $df=2$, $p > 0.05$). Die höchste Fehlerrate der Kontrollgruppe findet sich, verglichen mit der kongruenten Bedingung und der Kontrollbedingung, in der inkongruenten Bedingung ($T=-4.4$, $p < 0.005$; $T=-3.4$, $p < 0.05$). Darüber hinaus wurden keine weiteren Vergleiche statistisch signifikant (kongruente Bedingung vs. Kontrollbedingung: Kontrollprobanden $T=0.2$, Patienten $T=0.0$; Patienten: inkongruente Bedingung vs. kongruente Bedingung $T=-1.2$, inkongruente Bedingung vs. Kontrollbedingung $T=-1.5$; $p > 0.05$ in allen Fällen; einseitiges p für Mehrfachvergleiche nach Bonferroni angepaßt).

7.4. Experiment 2: Farb-Wort-Interferenz nach Stroop

7.4.1. Methode

Material Der Versuch wurde mit dem gleichen Equipment wie die Aufgabe zur Unterdrückung von Handlungsimitation durchgeführt. Hier wurden jedoch aufgrund der vier verschiedenen Antwortmöglichkeiten alle vier Tasten der zuvor beschriebenen Tastatur benötigt.

Versuchsablauf Wie im vorangehenden Versuch sahen die Probanden auch hier auf einen Bildschirm. Sie wurden gebeten, Zeige- und Mittelfinger der rechten und linken Hand auf die entsprechenden Antworttasten zu legen und diese wieder leicht gedrückt zu halten. Bei diesem Versuch gab es also vier verschiedene Antwortmöglichkeiten.

Die Teilnehmer wurden angewiesen, möglichst schnell und genau zu antworten, und es bestand erneut die Möglichkeit, sich in einem 20 Versuchsdurchläufe umfassenden Übungsteil mit der Aufgabenstellung vertraut zu machen. Der Versuchsteil bestand aus zwei Blöcken, die durch eine kurze Pause unterbrochen wurden. Jeder Block umfasste 60 Versuchsdurchläufe, die in randomisierter Reihenfolge präsentiert wurden.

Zu Beginn der Präsentation jedes Versuchsdurchlaufs erschien in der Bildschirmmitte ein schwarzes Fixationskreuz. Anschliessend blieb der Bildschirm 100 ms lang weiss, bevor der Zielreiz und die Abkürzungen der Farbnamen (die ersten beiden Buchstaben) gezeigt wurden. Der Zielreiz erschien hierbei in der Bildschirmmitte, die Abkürzungen unterhalb davon. Um die Anforderungen an das Arbeitsgedächtnis möglichst gering zu halten, wurden die Abkürzungen stets gezeigt. Die Zielreize waren jeweils 5000 ms sichtbar bzw. stand den Teilnehmern diese Zeitspanne zur Verfügung, um eine Antwort zu geben. Auch hier wurde die Antwortzeit so gewählt, dass es beeinträchtigteren Teilnehmern möglich war die Aufgabe zu beantworten. Sobald die Antwort gegeben wurde, verschwand der Zielreiz und der Bildschirm blieb 2000 ms lang weiss.

Bedingungen Die Aufgabe beinhaltete wiederum drei unterschiedliche Bedingungen (siehe Abb. 7.2): Bei der Kontrollbedingung wurden vier X in jeweils einer der vier möglichen Farben gezeigt. Bei der kongruenten Bedingung stimmten Wortbedeutung und Wortfarbe, überein (z.B. ROT in rot). Bei der inkongruenten Bedingung hingegen

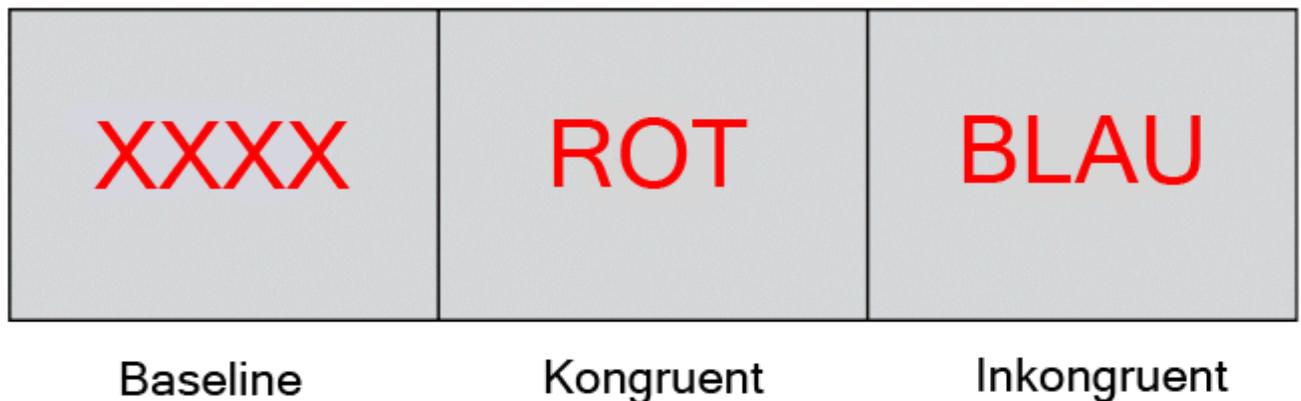


Abbildung 7.2.: Bedingungen bei der Stroop-Interferenz

hatten die Worte nicht die ihnen entsprechende Farbe (z.B. ROT in blau). Die drei Zielreize (Kontrollbedingung, kongruente Bedingung, inkongruente Bedingung) wurden wiederum randomisiert präsentiert.

Datenanalyse Die Analyse der Daten wurde nach dem gleichen Schema wie bei der Aufgabe zur Unterdrückung von Handlungsimitation durchgeführt.

7.4.2. Ergebnisse

Die Mittelwerte der Reaktionszeiten der drei Bedingungen sind auf Abbildung 7.3 auf Seite 61 dargestellt. Die ANOVA mit Messwiederholungen ergab bei zwei Innersubjekt-faktoren (Gruppenzugehörigkeit: Patienten, Kontrollprobanden und Bedingung: Kontrollbedingung, kongruente Bedingung, inkongruente Bedingung) ein signifikantes Ergebnis für die Bedingung ($F=23.3$, $df=2$, $p < 0.001$). Bezüglich der Gruppenzugehörigkeit wurde kein signifikanter Effekt gefunden ($F=1.1$, $df=1$, $p > 0.05$) und es zeigte sich auch keine Interaktion zwischen Gruppenzugehörigkeit und Bedingung ($F=0.4$, $df=2$, $p > 0.05$). MacLeod (1991) nahm an, dass, beim Vergleich mit Versuchsdurchläufen der Kontrollbedingung, Interferenz bei inkongruenten Versuchsdurchläufen zu längeren Reaktionszeiten führt, und Faszilitation bei kongruenten Versuchsdurchläufen kürzere Reaktionszeiten nach sich zieht. Mittels eines gepaarten Post-hoc Students T-Tests

konnten diese Annahmen für beide Gruppen bestätigt werden (Kontrollprobanden: Kontrollbedingung vs. inkongruente Bedingung $T=-3.4$, $p < 0.05$; kongruente Bedingung vs. inkongruente Bedingung $T=-2.4$, $p = 0.06$, Patienten: Kontrollbedingung vs. inkongruente Bedingung $T=-3.5$, $p=0.01$; kongruente Bedingung vs. inkongruente Bedingung $T=-2.1$, $p < 0.1$; einseitiges p wurde für Mehrfachvergleiche nach Bonferroni angepasst). In der kongruenten Bedingung zeigten sich längere Reaktionszeiten als in der Kontrollbedingung (Kontrollprobanden: $T=-3.2$, $p < 0.05$; Patienten: $T=-3.6$, $p < 0.01$), was vermutlich auf einen möglichen Interferenzeffekt zwischen den Zielreizen und den am unteren Bildschirmrand gezeigten Abkürzungen der Farbworte zurückzuführen ist (Schroeter et al., 2004b).

Nach der Normalisierung der Daten (siehe Abb. 7.4 auf Seite 61) zeigte die ANOVA mit Messwiederholungen für die zwei Innersubjektfaktoren (Gruppenzugehörigkeit: Patienten, Kontrollprobanden und Bedingung: kongruent, inkongruent) ebenfalls einen signifikanten Unterschied für die Bedingung ($F=21.0$, $df=1$, $p = 0.001$). Ein Effekt der Gruppenzugehörigkeit ($F=5.2$, $df=1$, $p > 0.05$) oder eine Interaktion zwischen Bedingung und Gruppenzugehörigkeit ($F=0.1$, $df=1$, $p > 0.05$) konnten jedoch nicht gefunden werden. Die normalisierten Reaktionszeiten waren in beiden Gruppen bei inkongruenten Versuchsdurchläufen länger als bei kongruenten ($T=-2.7$, $T=-2.6$, $p < 0.05$; gepaarter, einseitiger Students T -Test). Beim Vergleich mit den Reaktionszeiten der Kontrollbedingung zeigte sich, dass die Reaktionszeiten der inkongruenten und der kongruenten Bedingung signifikant länger waren (Kontrollprobanden: inkongruente Bedingung vs. Kontrollbedingung $T=4.3$, $p = 0.001$, kongruente Bedingung vs. Kontrollbedingung $T=3.0$, $p < 0.01$; Patienten: inkongruente Bedingung vs. Kontrollbedingung $T=4.1$, $p < 0.005$, kongruente Bedingung vs. Kontrollbedingung $T= 3.2$, $p < 0.01$; einseitige Students T -Teste gegen 100).

Wie Abbildung 7.5 auf Seite 61 bereits vermuten läßt, zeigte die ANOVA mit Messwiederholungen hinsichtlich der Fehlerraten keine signifikanten Effekte für die Bedingung (Kontrollbedingung vs. kongruente Bedingung vs. inkongruente Bedingung; $F=1.9$, $df=2$, $p > 0.05$) oder die Gruppenzugehörigkeit (Patienten vs. Kontrollprobanden; $F=2.0$, $df=1$, $p > 0.05$). Auch konnte keine Interaktion zwischen Bedingung und Gruppenzugehörigkeit gefunden werden ($F=1.2$, $df=2$, $p > 0.05$).

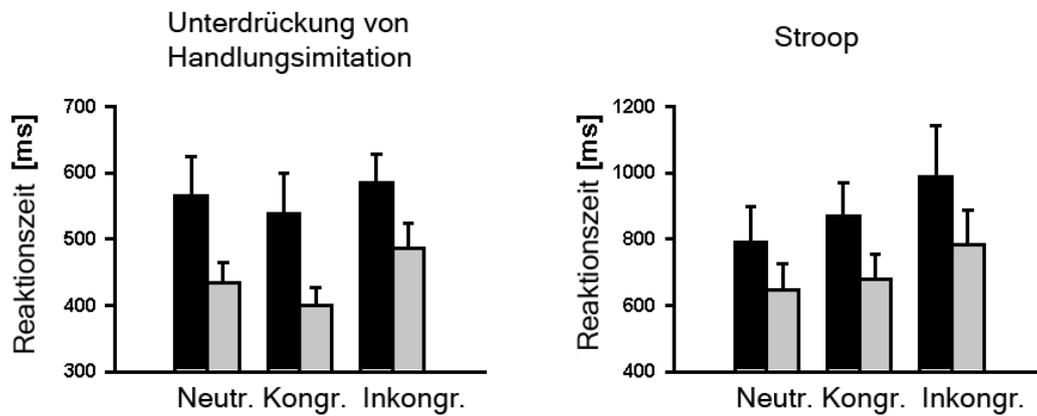


Abbildung 7.3.: Absolute Reaktionszeiten

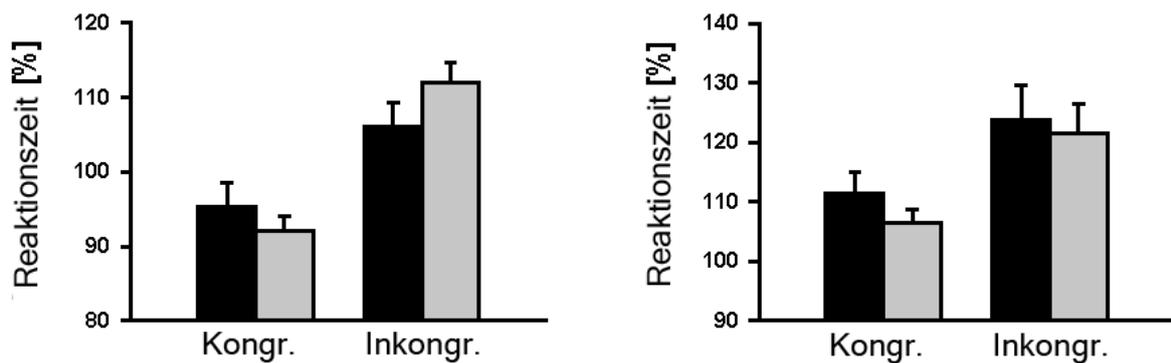


Abbildung 7.4.: Normalisierte Reaktionszeiten

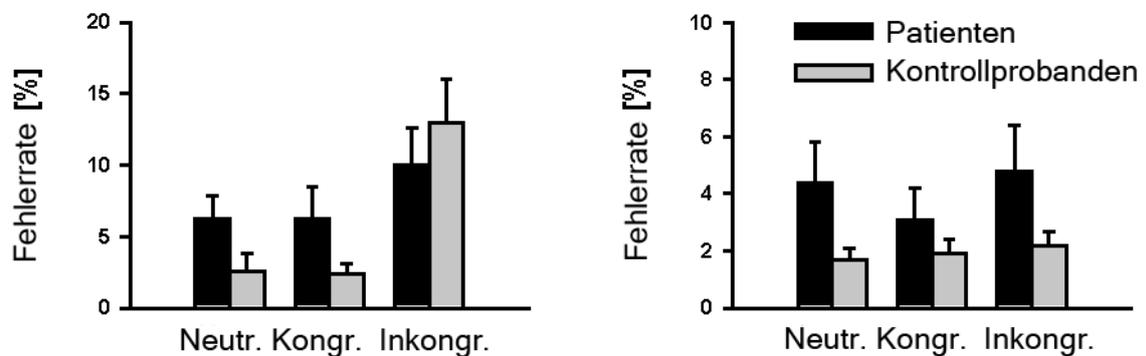


Abbildung 7.5.: Fehlerraten

7.5. Korrelation mit den Ergebnissen neuropsychologischer Tests

Neuropsychologische Testbatterie Für die Gebiete Aufmerksamkeit (TAP), Exekutivfunktionen (BADs), Zeitspannen (WMS-R) und Lernen (CVLT) wurde jeweils ein Wert (0 „unbeeinträchtigt“ bis 3 „schwer beeinträchtigt“) errechnet.

Die Mittelwerte der Scores für neuropsychologische Beeinträchtigungen betragen 2.1 ± 0.74 (Aufmerksamkeit), 0.56 ± 0.53 (Exekutivfunktionen), 0.4 ± 0.53 (Zeitspannen) und 1.0 ± 0.93 (Lernen). Beeinträchtigungen hinsichtlich des Verhaltens wurden mittels des NPI (Cummings et al., 1994) in den relevanten Bereichen Agitation/ Aggression, Dysphorie, Apathie, Disinhibition und Irritierbarkeit/ Labilität, beurteilt (Kilmer et al., 2006). Jeder Patient zeigte in mindestens einem Bereich Einschränkungen (Mittelwerte für Agitation/ Aggression 0.8 ± 1.03 , Dysphorie 0.7 ± 0.82 , Apathie 1.1 ± 2.13 , Disinhibition 1.0 ± 1.83 , Irritierbarkeit/ Labilität 1.7 ± 1.77).

Um die klinische Relevanz der Ergebnisse zu untersuchen, wurden die Reaktionszeitdifferenzen zwischen der inkongruenten/kongruenten, inkongruenten/Kontroll- und der kongruenten/Kontrollbedingung mit klinischen Daten und den Ergebnissen neuropsychologischer Tests der Patientengruppe korreliert.

Hinsichtlich der Aufgabe zur Unterdrückung von Handlungsimitation zeigten sich sowohl die Länge der posttraumatischen Amnesie und der mittels des NPIs festgelegte Grad der Apathie als signifikant korreliert mit dem normalisierten Reaktionszeitunterschied zwischen der inkongruenten Bedingung und der Kontrollbedingung ($r = -0.79$, $p = 0.02$, $p = 0.002$; zweiseitige Korrelationsanalyse nach Pearson). Auch war der mittels des NPIs gemessene Grad der Enthemmung mit dem normalisierten Reaktionszeitunterschied zwischen der kongruenten Bedingung und der Kontrollbedingung korreliert ($r = 0.86$, $p = 0.002$).

Bezüglich der Stroop-Aufgabe zeigte sich der Unterschied der Reaktionszeiten der inkongruenten und der kongruenten Bedingung mit der Zeit, die seit dem Unfall vergangen war korreliert ($r = -0.67$, $p < 0.05$).

Darüber hinaus wurden keine signifikanten Korrelationen gefunden, einschliesslich möglicher Korrelationen zwischen der Leistung in der Aufgabe zur Unterdrückung von Handlungsimitation und der Stroop-Aufgabe ($p > 0.05$).

7.6. Diskussion der behavioralen Experimente

In den behavioralen Experimenten wurde die Hypothese untersucht, ob Patienten mit diffusen axonalen Schädigungen aufgrund von Schädel-Hirn-Traumata beim Lösen von Aufgaben zur Unterdrückung von Handlungsimitation und Interferenz Einschränkungen zeigen im Vergleich zu alters-, geschlechts- und bildungsgematchten Kontrollprobanden.

Unterdrückung von Handlungsimitation Bei dem Experiment zur Unterdrückung von Handlungsimitation zeigte sich eine signifikante Interaktion zwischen den Faktoren Bedingung (kongruent vs. inkongruent) und Gruppenzugehörigkeit (Patienten vs. Kontrollprobanden). Genauer gesagt zeigten die Patienten bei der Untersuchung der normalisierten Reaktionszeiten weniger Interferenz als die Kontrollprobanden. Dieser Unterschied muß auf die inkongruente Bedingung zurückgeführt werden: Die Patienten wurden durch die inkongruenten Fingerbewegungen weniger abgelenkt. Diese Ergebnisse lassen annehmen, dass Patienten mit diffusen axonalen Schädigungen nachahmende Antworttendenzen erfolgreicher unterdrücken können als Kontrollprobanden. Eine andere Interpretationsmöglichkeit, die eine allgemeine Beeinträchtigung des Nachahmungsverhaltens bei Patienten (behaviorale Antworten werden auch durch kongruente Fingerbewegungen weniger beeinflusst, siehe Abb. 7.3 und Abb. 7.4 auf Seite 61) annimmt, ist unwahrscheinlich, da der Effekt für die kongruente Bedingung nicht signifikant war. Die Ergebnisse können nicht als ein Artefakt eines „speed-accuracy-trade off“ interpretiert werden, da die Fehlerraten bei der Aufgabe zur Unterdrückung von Handlungsimitation den gleichen Effekt zeigten (siehe Abb. 7.5 auf Seite 61).

Diese Ergebnisse widersprechen der Literatur, nach der Schädigungen im Bereich des Frontallappens zu echopraktischen oder nachahmenden Antwortverhalten führen (Lhermitte et al., 1986; Luria, 1980). Unlängst fanden Brass et al. (2003) bei exakt der gleichen Aufgabe, dass Patienten mit Läsionen im Frontallappen eine signifikant stärkere Tendenz zu nachahmendem Antwortverhalten zeigen als Patienten mit Läsionen an anderen Orten oder Kontrollprobanden. Genauer gesagt war der Unterschied zwischen inkongruenten und kongruenten Zielreizen in ihrer Studie bezüglich Fehlerraten unterschiedlich, wohingegen sie für die Reaktionszeiten keine Effekte finden konnten. Die gleiche Analyse der Fehlerraten zeigte bei den hier beschriebenen Gruppen keine Unterschiede (Patienten vs. Kontrollprobanden: Unterdrückung von Handlungsimitation $3.8 \pm 10.1\%$ vs. $10.6 \pm 7.6\%$; $T=1.3$, $df=9$, $p > 0.05$; Stroop $1.8 \pm 3.0\%$ vs. $0.2 \pm 1.4\%$; $T=-1.2$, $df=9$, $p > 0.05$; gepaarter, zweiseitiger Students T-Test). Diese Abweichungen könnten durch

die Inhomogenität der Patientengruppen zu erklären sein. Die Studien von Brass et al. (2003), Lhermitte et al. (1986) und Luria (1980) wurden mit Patienten durchgeführt, die fokale Läsionen unterschiedlicher Ätiologie und Lokalisation im Bereich der Frontallappen aufwiesen. Hingegen wurden in die vorliegende Studie nur Patienten mit diffusen axonalen Schädigungen nach schweren Schädel-Hirn-Traumata eingeschlossen. Die Patienten sind also durch eine homogene Ätiologie und vorwiegend frontal gelegene diffuse axonale Schädigungen charakterisiert. Patienten mit anderen fokalen Läsionen wie z.B. Kontusionen wurden aus der Studie ausgeschlossen.

Zusammenfassend läßt sich sagen, dass die vorliegende Studie und die Studie von Brass et al. (2003) die Möglichkeit für eine Abgrenzung dieser zwei Arten von Läsionen im Frontallappen hinsichtlich der Aufgabe zur Unterdrückung von Handlungsimitation nahelegen. Zudem entsprechen diese Ergebnisse Studien, die über unterschiedliche neuropsychologische Defizite bei Patienten mit fokalen Kontusionen und diffusen axonalen Schädigungen nach Schädel-Hirn-Traumata berichten (McDonald et al., 2002; Wallesch et al., 2001a).

Somit unterstützt diese Studie vorangegangene Bemühungen, verschiedene Subtypen von Schädel-Hirn-Traumata zu unterscheiden.

Stroop Bei der Stroop-Aufgabe zeigte sich der Interferenzeffekt als signifikant. Anders als aufgrund der Literatur zu erwarten gewesen wäre, konnten bei dieser Aufgabe keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollprobanden gefunden werden, auch nicht nach Normalisierung der Ergebnisse.

Die Ergebnisse von Studien, die die Leistung von Patienten mit diffusen axonalen Schädigungen bei der Stroop-Aufgabe untersuchen, sind kontrovers. Einige Studien berichten, dass die Leistung beeinträchtigt ist (Fork et al., 2005; Goethals et al., 2004; Wallesch et al., 2001a), wohingegen andere Autoren zeigten, dass die Unterschiede verschwinden, wenn unspezifische Effekte, die bei diesen Patienten zu einer Verlangsamung führen, korrigiert werden (Felmingham et al., 2004; Salmond & Sahakian, 2005).

Bei dem Experiment zur Stroop-Interferenz zeigte sich, dass diffuse axonale Schädigungen drei Jahre nach dem Unfall keine Auswirkungen auf die Leistung mehr haben. Diese Ergebnisse stimmen mit denen von Fork et al. (2005) überein. Die Gruppe berichtete, dass die Leistung bei der Stroop-Aufgabe sich in den ersten 5-8 Monaten nach dem Unfall verbessert und dass schließlich keine Leistungsunterschiede zwischen Patienten mit diffusen axonalen Schädigungen und Kontrollprobanden mehr zu finden sind. Die Hypothese einer nach und nach zunehmenden Leistungsverbesserung nach dem Unfall

wird interessanterweise auch im vorliegenden Experiment durch die signifikante Korrelation der Leistung mit der seit dem Unfall vergangenen Zeit gestützt. Man könnte daraus schlussfolgern, dass die Auflösung der Interferenz und die Fähigkeit zur Antwortunterdrückung, die auch für die Aufgabe zur Unterdrückung von Handlungsimitation benötigt werden, bei der beschriebenen Patientengruppe nicht beeinträchtigt sind (Schroeter et al., 2004b).

Gemeinsame Diskussion Es ergaben sich unterschiedliche Ergebnisse für die Aufgabe zur Unterdrückung von Handlungsimitation und der Aufgabe zur Stroop-Interferenz. Auf den ersten Blick scheinen beide Aufgaben auf ähnlichen funktionalen Mechanismen zu beruhen (Brass et al., 2005b). Die Teilnehmer werden aufgefordert, auf einen relevanten, aber nicht dominanten Reiz zu reagieren, während sie einen nicht relevanten aber dominanten Stimulus ignorieren sollen. Daher beinhalten beide Aufgaben die Unterdrückung einer in erster Linie vorherrschenden Antworttendenz. Allerdings zeigte sich in einer Studie von Brass et al. (2005b) mit funktioneller Magnetresonanztomographie bei der die gleichen Paradigmen wie in der vorliegenden Studie verwendet wurden, dass beide Aufgaben von unterschiedlichen neuralen und funktionalen Mechanismen abhängen. Während bei der Stroop-Aufgabe ein vorwiegend laterales frontoparietales Netzwerk beansprucht wird, das mit Hilfe mehrerer Paradigmen als für die Interferenzkontrolle und das Aufgabenmanagement relevant charakterisiert wurde (Brass et al., 2005a,b; Schroeter et al., 2002, 2004b; Zysset et al., 2001), ist an der Bewältigung von Aufgaben zur Antwortunterdrückung ein Netzwerk beteiligt, das den anterioren frontomedianen Kortex mit einbezieht (Brass et al., 2005b). Dieses Gebiet wurde häufig im Zusammenhang mit der sogenannten „Theory of Mind“ diskutiert, bei der anderen mentale Zustände zugeschrieben werden, um deren Verhalten „verstehen“ und vorhersagen zu können. Da die Fähigkeit zur Unterdrückung von Handlungsimitation spezifisch bei Patienten mit diffusen axonalen Schädigungen betroffen ist, lässt sich aus den vorliegenden Ergebnissen schließen, dass diffuse axonale Schädigungen insbesondere anteriore frontomediane Strukturen beeinträchtigen.

Bei der Aufgabe zur Unterdrückung von Handlungsimitation wurden die Patienten mit diffusen axonalen Schädigungen durch die inkongruenten Fingerbewegungen weniger abgelenkt: Sie unterdrückten die Tendenz zu nachahmendem Antwortverhalten erfolgreicher als die Kontrollprobanden. Brass et al. (2005b) diskutierten, dass die entscheidende Voraussetzung für die Unterdrückung von imitativem Antwortverhalten die Unterscheidung zwischen intern generierten und extern getriggerten motorischen Repräsentationen

zu sein scheint. Die vorliegenden Ergebnisse lassen vermuten, dass Patienten mit diffusen axonalen Schädigungen beabsichtigte, intern generierte motorische Repräsentationen verstärken, während sie extern generierte vernachlässigen (Brass et al., 2005b). Diese Annahme stimmt mit der Beobachtung überein, dass Überlebende von Kopfverletzungen noch Jahre nach dem Unfall Defizite beim Treffen von Entscheidungen haben, vor allem bezüglich hoher Impulsivität (Salmond et al., 2005).

Interessanterweise korreliert die Leistung bei der Unterdrückung von Handlungsimitation mit dem anhand des NPIs gemessenen Grad der Apathie und Enthemmung. Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass die Aufgabe zur Unterdrückung von Handlungsimitation ein sensibles Maß für behaviorale/persönlichkeitsbezogene Veränderungen nach Schädel-Hirn-Traumata ist, die sehr bedeutsam für die Langzeitbehandlung sind (Bibby & McDonald, 2005; Gouick & Gentleman, 2004; Havet-Thomassin et al., 2006; McDonald & Flanagan, 2004; Salmond et al., 2005; Salmond & Sahakian, 2005).

Es ist bekannt, dass sich die Langzeitfolgen nach Schädelhirntrauma anhand der Dauer der posttraumatischen Amnesie besser vorhersagen lassen als anhand der Dauer des Komas (Lucas, 1999; Spikman et al., 1999). Da die Leistung bei der Aufgabe zur Unterdrückung von Handlungsimitation zudem signifikant mit der Länge der posttraumatischen Amnesie korrelierte, könnte diese Aufgabe ein prognostisches Werkzeug darstellen.

8. Evaluatives Urteilen bei Schädel-Hirn-Trauma

8.1. Fragestellung

Bei den behavioralen Experimenten zeigte sich, dass die Patienten besonders bei dem Paradigma, das anteriore frontomediane Strukturen beansprucht, beeinträchtigt sind (Unterdrückung von Handlungsimitation), wohingegen sie bei der Aufgabe, die vorwiegend frontolaterale Regionen mit einbezieht (Stroop-Interferenz) eine gute Leistung zeigten (Brass et al., 2005b,a; Schroeter et al., 2002, 2004a,b; Zysset et al., 2001). Hieraus kann die Hypothese abgeleitet werden, dass diffuse axonale Schädigungen insbesondere anteriore frontomediane Strukturen beeinträchtigen. Tatsächlich wird einheitlich berichtet, dass es in den ersten Tagen nach diffusen Schädel-Hirn-Traumata zu einer Reduktion des cerebralen Blutflusses im anterioren Frontomediankortex kommt. Diese Blutflussreduktion bleibt über die folgenden 4-12 Monate bestehen (Stamatakis et al., 2002). Darüber hinaus ist bei diffusen axonalen Schädigungen spezifisch in dieser Region, die die mediale präfrontale und frontobasale Region, den anterioren Gyrus cinguli und zusätzlich den Thalamus umfasst, die Glukoseverwertung vermindert (Nakayama et al., 2006).

In früheren Studien mit fMRT wurde zudem gezeigt, dass es nach Schädel-Hirn-Traumata (McAllister et al., 1999, 2001) und bei Patienten, die ausschließlich diffuse axonale Schädigungen aufweisen (Maruishi et al., 2007; Schmitz et al., 2006) bei kognitiven Aufgaben, die das Arbeitsgedächtnis, die Selbsteinschätzung und die Aufmerksamkeit beanspruchen, kompensatorisch zu erhöhter Aktivierung im Bereich des Präfrontalkortex kommt. Wie in Abschnitt 3.3 auf Seite 24 beschrieben, kommt es bei evaluativem Urteilen insbesondere zur Aktivierung des dorsalen und ventralen anterioren frontomedianen Kortex (Brodmannareale 9/10) (Zysset et al., 2002, 2003). Dementsprechend kann die Hypothese aufgestellt werden, dass die an dem vorliegenden Experiment

teilnehmenden Patienten bei evaluativem Urteilen anteriore frontomediane Strukturen stärker beanspruchen, als die Kontrollprobanden.

Dieses Paradigma wurde verwendet, da es hinsichtlich des fMRTs durch ein höheres Signal-Rausch-Verhältnis charakterisiert ist als das Paradigma zur Unterdrückung von Handlungsimitation (Schroeter et al., 2007a). Zudem bietet sich hiermit die Möglichkeit, die Ergebnisse des behavioralen Experiments mit einem anderen Paradigma zu bestätigen.

8.2. Versuchspersonen

An diesem Experiment nahmen neun Patienten der zuvor beschriebenen Gruppe teil (siehe Tabelle 8.1 und Tabelle 8.2). Ein Patient konnte aufgrund von Klaustrophobie nicht an dem fMRT-Experiment teilnehmen. Die Daten von zwei weiteren Patienten mussten von der Auswertung ausgeschlossen werden. Einer war während der Aufzeichnung mehrfach eingeschlafen. Bei der Auswertung der Daten eines weiteren Patienten zeigte sich, dass dieser auf Zufallsniveau geantwortet hatte. Insgesamt konnten die Daten von sieben Patienten ausgewertet werden. Diese wurden mit sieben gesunden Kontrollprobanden (gematcht bezüglich Alter und Geschlecht) aus einer früheren Studie mit dem selben Paradigma verglichen (Zysset et al., 2002) (Mittelwert des Alters 28.0 ± 10.2 Jahre, $t=0.4$, $df=8.3$, $p=0.72$, ungepaarter, zweiseitiger Students T-Test, für die Ungleichheit der Varianz (nach Levene getestet) angepasst; männlich/weiblich 6/1 und 6/1).

Das mit der neuesten Fassung der Erklärung von Helsinki übereinstimmende Forschungsprotokoll wurde von der Ethikkommission der Universität Leipzig genehmigt. Vor dem Untersuchungstermin erhielten die Teilnehmer eine vollständige Beschreibung des Versuchsablaufs und der -inhalte. Sie wurden gemäß den üblichen klinischen Richtlinien über die Risiken und Gefahren der fMRT aufgeklärt und gaben schriftlich ihr Einverständnis zu dieser Untersuchung.

8.3. Methode

Aufzeichnung der fMRT-Daten Das Experiment wurde mit einem 3- Tesla- Tomographen (Siemens TRIO, Erlangen, Detuschland) durchgeführt.

Vor der Erhebung der funktionellen Daten wurden 22 anatomische T_1 -gewichtete

Tabelle 8.1.: Charakterisierung der Patienten: funktionelle Magnetresonanztomographie

Nr.	Alter	G	ZSU (Monate)	PrTA (Tage)	PoTA (Tage)	GCS score	DAI score
1	19	m	40	n.b.	6	10	30
2	22	m	43	30	70	3	47
3	45	w	41	0	199	n.b.	7
4	21	m	43	n.b.	n.b.	7	31
5	21	m	22	550	120	n.b.	32
6	39	m	26	0	42	n.b.	29
7	29	m	7	7	21	n.b.	27
<i>MW</i> ±	28.0±		31.7 ±	117.4 ±	76.3±72.4	6.7 ± 3.5	28.9±11.7
<i>SD</i>	10.2		13.8	242.1			

Abkürzungen: *G* = Geschlecht; *m* = männlich; *w* = weiblich; *ZSU* = Zeit seit dem Unfall; *PrTA* = prätraumatische Amnesie; *PoTA* = posttraumatische Amnesie; *GCS score* = initialer Score der Glasgow Coma Skala; *DAI score* = Anzahl der Mikroblutungen auf *T2**-Bildern als Hinweise auf diffuse axonale Schädigungen (*DAI*); *MW* = Mittelwert; *SD* = Standardabweichung; *n.b.* = nicht bekannt

MDEFT-Bilder (Pixelmatrix 256 x 256, TR 1.3s, TE 7.4ms) und 22 T_1 -gewichtete spin-echo EPI-Bilder (TE 14ms, TR 3000ms) aufgezeichnet (siehe Kapitel 4.3).

Hierbei wurden die gleichen geometrischen Parameter (Schichten, Auflösung) verwendet wie bei der Messung der funktionellen EPI-Daten.

Für die funktionelle Messung wurde eine Gradienten-Echo EPI-Sequenz verwendet (TE 30 ms, TR 2000 ms, *Flip*-Winkel 90°)¹. Es wurden 22 Schichten (*Field of View* (FOV) 19.2 cm, Pixelmatrix 64 x 64)² gemessen, die parallel zu der Ebene durch die *Commissura anterior* und die *Commissura posterior* ausgerichtet wurden. Aus dem FOV und der Pixelmatrix ergab sich eine Pixelgröße von 3 x 3 Millimetern. Die Schichtdicke

¹als *Flip*-Winkel wird der Auslenkungswinkel der Längsmagnetisierung aus der Ausrichtung des Magnetfeldes gesehen

²das FOV gibt die Ausdehnung der gemessenen Schichten an. Den Angaben für die Pixelmatrix kann entnommen werden, wieviele Pixel in der Länge und in der Breite gemessen werden

Tabelle 8.2.: Lokalisation der diffusen axonalen Schädigungen - funktionelle Magnetresonanztomographie: Patienten

Nr.	Läsionsort	SHT	
1	Marklager des anterioren Schläfenlappens li., anteriore Balkeneinstrahlung li., Markfuß von F1 li., Marklager von F2 re. (geringere Ausprägung).	Geschlossenes Grad I	SHT
2	frontales Marklager li., paraventriculärer Stammganglienbereich li., lateraler Thalamus li., Mittelhirnfuss re.	Geschlossenes Grad III	SHT
3	Gyrus parahippocampalis re., Capsula interna li., Markfuß von F1 li., von F1/2 re.	Geschlossenes Grad III	SHT
4	F1 li., biparietal im Marklager, re. betont	Geschlossenes Grad III	SHT
5	Mark-Rinden-Grenzbereich im Marklager von F1, von T1/2 re. und biparietal, Einstrahlung in den vorderen Balken bds.	Geschlossenes Grad III	SHT
6	anteriorfrontales und frontodorsales Marklager bds., betont im Markfuß von F1 li	Geschlossenes Grad III	SHT
7	frontales Marklager li., paraventriculärer Stammganglienbereich li., lateraler Thalamus li., Mittelhirnfuss re.	Geschlossenes Grad III	SHT

Abkürzungen: *re.* = rechts, *li.* = links, *bds.* = beidseits, *SHT* = Schädel-Hirn-Trauma

betrug 4 Millimeter, der Schichtabstand 1 Millimeter. Durch die 22 Schichten wurde das gesamte Gehirn abgedeckt.

Versuchsablauf Die Bedingungen wurden in randomisierter Reihenfolge in drei Versuchsdurchläufen präsentiert. Für jede Bedingung gab es 60 Zielreize, sodass der Versuch eine Gesamtzahl von 300 Items umfaßte. Die Sätze wurden hierfür mittels eines LCD-Projektors (= „liquid crystal display“) auf eine in der Scannerröhre befindliche Fläche projiziert. Diese konnte von den Patienten über eine justierte 3D-Brille eingesehen werden. Abhängig von ihrer Länge wurden die Sätze in einer oder mehreren Zeilen dargeboten. Die Zielreize erschienen jeweils für 4 Sekunden auf dem Bildschirm. Unabhängig davon ob eine Antwort gegeben worden war verschwand die Schrift nach Ablauf dieser Zeit. Die Aktivierung der Antworttasten betrug insgesamt 6 Sekunden. In dieser Zeit konnten die Fragen mit „Ja“ (rechter Zeigefinger) oder „Nein“ (rechter Mittelfinger)

beantwortet werden. Die Versuchsdurchläufe wurden mit einem durchschnittlichen zeitlichen Abstand von 8 Sekunden präsentiert. Um die zeitliche Auflösung zu verbessern, wurden bei der Darbietung Zeitverzögerungen von 0, 400, 800, 1200 oder 1600 ms verwendet. Hieraus resultierte ein „oversampling“ der Bildaufnahme von 2000 ms um den Faktor 5 (Miezin et al., 2000).

Bedingungen Insgesamt gab es fünf Bedingungen. Neben den Bedingungen „semantisches Gedächtnis“, „episodisches Gedächtnis“ und „evaluatives Urteilen“ enthielt der Versuch eine Kontrollbedingung, sowie Null-Events (Leeraufgaben). Die gleichen Zielreize, die in der Bedingung „semantisches Gedächtnis“ abgefragt wurden, wurden bei der Formulierung der Fragen für die Bedingungen „episodisches Gedächtnis“ und „evaluatives Urteilen“ verwendet (siehe Tabelle 8.3).

Tabelle 8.3.: Beispiele der Stimuli bei der Aufgabe zu evaluativem Urteilen

Bedingung	Beispiel
Semantisches Gedächtnis	Angela Merkel ist Bundeskanzlerin. Leipzig ist die Hauptstadt von Deutschland. Am 31. Dezember ist Sylvester.
Episodisches Gedächtnis	Ich habe Angela Merkel gewählt. Ich bin einmal in Leipzig gewesen. Sylvester 2000 habe ich zu Hause verbracht.
Evaluatives Urteilen	Angela Merkel ist eine gute Bundeskanzlerin. Ich mag Leipzig. Ich gehe gerne auf Sylvesterpartys.
Kontrollbedingung	Drücken Sie den linken Knopf. Drücken Sie den rechten Knopf.

Die Kontrollbedingung diente zur Überprüfung der Einflüsse von visueller Wahrnehmung, Antwortvorbereitung und Motorik. Um die statistische Datenauswertung zu verbessern, wurden zusätzlich Null-Events verwendet (Miezin et al., 2000). Die Fragen für die Bedingung „semantisches Gedächtnis“ wurden so gewählt, dass 50% mit „richtig“ und 50% mit „falsch“ zu beantworten waren. Mit den episodischen und evaluativen Zielreizen waren Vorversuche durchgeführt worden (Zysset et al., 2002), um eine Gleichverteilung

zwischen „Ja-“ und „Nein-“ Antworten zu erreichen.

Neuropsychologische Testbatterie Für die Gebiete Aufmerksamkeit (TAP), Exekutivfunktionen (BADs), Zeitspannen (WMS-R) und Lernen (CVLT) wurde jeweils ein Wert (0 „unbeeinträchtigt“ bis 3 „schwer beeinträchtigt“) errechnet.

Die Mittelwerte der Scores für neuropsychologische Beeinträchtigungen betragen für die an diesem Experiment teilnehmende Patientengruppe: 2.1 ± 0.9 (Aufmerksamkeit), 0.5 ± 0.5 (Exekutivfunktionen), 0.3 ± 0.5 (Zeitspannen) und 1.2 ± 1.0 (Lernen). Beeinträchtigungen hinsichtlich des Verhaltens zeigten sich in den relevanten Bereichen (Agitation/ Aggression: 1.0 ± 1.2 , Dysphorie: 0.9 ± 0.9 , Apathie 1.6 ± 2.4 , Disinhibition 0.3 ± 0.5 und Irritabilität/ Labilität 1.4 ± 1.0).

Datenanalyse

Verhaltensdaten Da es bei der episodischen und der evaluativen Bedingung nicht möglich ist, zwischen falschen und richtigen Antworten zu unterscheiden, gingen in die Auswertung der Reaktionszeiten alle Antworten ein. Zunächst wurde eine Einzelauswertung der Patienten durchgeführt. Hierbei wurden, entsprechend des experimentellen Designs, für jeden Block die Mittelwerte der Reaktionszeiten in den einzelnen Bedingungen errechnet. Bei der Gruppenauswertung wurden die Reaktionszeitmittelwerte ebenfalls blockweise ermittelt.

Für die semantische Bedingung wurden sowohl für jeden einzelnen Patienten als auch für die Gruppe die Fehlerraten berechnet.

fMRT-Daten Die fMRT-Daten wurden mit Hilfe des Software-Programms LIPSIA von Lohmann et al. (2001) ausgewertet. Dieses Software-Paket enthält Werkzeuge für die Vorverarbeitung, die Registrierung und Normalisierung, die statistische Auswertung und die Präsentation der fMRT-Daten (siehe auch Kapitel 4.3). Die funktionellen Daten der einzelnen Patienten wurden offline mit Hilfe des Protokolls zur Bewegungskorrektur von Siemens (Siemens, Erlangen, Deutschland) bewegungskorrigiert. Die zeitliche Korrektur erfolgte mittels nichtlinearer Interpolation (cubic-spline-Interpolation). Das zeitliche Filtern wurde mit einem Hochpassfilter mit einem cutoff von $\frac{1}{80}$ Hertz durchgeführt, räumlich wurden die fMRT-Daten mit einem Gauß-Filter geglättet ($\sigma = 0,8$) und schließlich registriert und normalisiert (siehe auch Kapitel 4.3).

Entsprechend des experimentellen Designs wurden die vorverarbeiteten Daten mit einem ereigniskorrelierten Design (siehe auch Kapitel 4.3) ausgewertet. Die statistische Auswertung basiert hierbei auf der Schätzung der kleinsten Quadrate wie sie im Allgemeinen linearen Modell für autokorrelierte Daten verwendet wird (Aguirre et al., 1997; Friston et al., 1995; Worsley & Friston, 1995; Zarahn et al., 1997). Die Design-Matrix wurde unter Anwendung einer synthetischen hämodynamischen Antwortfunktion erstellt, die die individuellen Trials und die Baseline enthielt. Die Modellgleichung, bestehend aus den gemessenen Daten, der Design-Matrix und dem Fehlervektor, wurde mit einer Gauß-Funktion (full width at half maximum (FWHM) 4s) geglättet, um die Autokorrelation schätzen zu können (Worsley & Friston, 1995). Nachfolgend wurden die *b*-Werte geschätzt.

Für die statistische Auswertung wurden die Gruppen (Patienten und Kontrollprobanden) zunächst einzeln untersucht. Der Kontrast zwischen der semantischen und der evaluativen Bedingung wurde mit Hilfe von t-Tests generiert. Die berechneten t-Werte wurden in z-Werte transformiert, so dass für jeden Teilnehmer eine individuelle Verteilung der statistischen Signifikanzen (Statistical Parametric Map; SPM) vorlag. Die individuellen SPMs wurden jeweils über die Gruppe gemittelt (getrennt für Patienten und Kontrollprobanden) und signifikant aktivierte Voxel wurden mit t-Tests für unabhängige Stichproben ermittelt (Holmes & Friston, 1998). Anschließend wurden für diesen Kontrast die Koordinaten der Signifikanzmaxima ermittelt (z-Wert > 3.1 , Volumen $> 324\text{mm}^3$).

Um die Gruppen miteinander vergleichen zu können, wurden Kontrastbilder (*contrast images*) erstellt. Hierbei wurde ein zweiseitiger t-Test durchgeführt, um die Unterschiede zwischen den Patienten mit diffusen axonalen Schädigungen und den Kontrollprobanden zu untersuchen. Die berechneten t-Werte wurden dann in z-Werte transformiert. Für die Secondlevel-Analyse wurde ein weniger konservativer z-Wert von > 2.33 gewählt, bei gleicher Clustergröße ($> 324\text{mm}^3$).

8.4. Ergebnisse

8.4.1. Verhaltensdaten

Zur Untersuchung der Reaktionszeiten wurde eine ANOVA mit Messwiederholungen und zwei Innersubjekt Faktoren (Bedingung: semantisches Gedächtnis vs. evaluatives Urteilen

und Gruppenzugehörigkeit: Patienten vs. Kontrollprobanden) durchgeführt. Da in der evaluativen Bedingung keine Unterscheidung zwischen richtigen und falschen Antworten möglich ist, wurden alle Antworten berücksichtigt. Die ANOVA ergab einen signifikanten Haupteffekt für die Gruppenzugehörigkeit ($F=26.0$, $df=1$, $p = 0.01$). Kein Effekt zeigte sich für die Bedingung ($F=2.3$, $df=1$, $p = 0.05$) und es wurde auch keine Interaktion zwischen Bedingung und Gruppenzugehörigkeit gefunden ($F=0.4$, $df=1$, $p > 0.05$). Die Mittelwerte der Reaktionszeiten waren sowohl in der semantischen Bedingung als auch in der evaluativen Bedingung bei der Patientengruppe mit diffusen axonalen Schädigungen signifikant länger als bei den Kontrollprobanden (semantische Bedingung: $3373 \pm 364\text{ms}$ vs. $2100 \pm 561\text{ms}$; evaluative Bedingung: $3477 \pm 394\text{ms}$ vs. $2179 \pm 583\text{ms}$; $t=5.0$, $=4.9$; $df=12$, $p < 0.001$; ungepaarter, zweiseitiger Students T-Test).

Dieser Unterschied könnte auf eine generelle Verlangsamung der Informationsverarbeitung bei Patienten mit diffusen axonalen Schädigungen zurückzuführen sein (Felmington et al., 2004; Salmond & Sahakian, 2005; Scheid et al., 2006), wie sie sich auch bei den hier untersuchten Patienten schon in den neuropsychologischen Tests zeigte. Tatsächlich reagierten die Patienten im Vergleich mit den Kontrollprobanden auch bei der Kontrollbedingung langsamer ($1833 \pm 537\text{ms}$ vs. $1165 \pm 371\text{ms}$; $t=2.7$; $df=12$; $p=0.019$). Um die Reaktionszeiten von unspezifischen verlangsamenden Effekten zu bereinigen, wurden die Reaktionszeiten normalisiert, indem die Werte der semantischen und evaluativen Bedingung durch die Werte der Kontrollbedingung dividiert wurden. Der Hypothese entsprechend gab es keinen signifikanten Effekt bezüglich der Diagnose in der nachfolgenden ANOVA mit Messwiederholungen (Testgruppe $F=0.3$, Bedingung $F=2.3$, Interaktion zwischen Bedingung und Testgruppe $F=0.03$; $df=1$, $p > 0.05$)

Wie zuvor bereits erwähnt, konnte in der evaluativen Bedingung nicht zwischen richtigen und falschen Antworten unterschieden werden. Daher beschränkte sich die Analyse der Fehlerraten auf die Kontrollbedingung und die semantische Bedingung. In der ANOVA mit Messwiederholungen zeigte sich ein signifikanter Haupteffekt für die Bedingung ($F=4.7$, $df=1$, $p=0.05$), ohne Effekte für die Gruppenzugehörigkeit ($F=2.5$, $df=1$). Es wurde keine Interaktion zwischen Bedingung und Gruppenzugehörigkeit gefunden ($F=2.5$, $df=1$, $p > 0.05$). Der signifikante Effekt für die Bedingung muß sowohl bei den Patienten als auch bei den Kontrollprobanden auf die höheren Fehlerraten in der semantischen Bedingung im Vergleich mit der Kontrollbedingung zurückgeführt werden (Patienten: $21.1 \pm 7.0\%$ vs. $1.0 \pm 0.0\%$; Kontrollprobanden: $10.5 \pm 2.8\%$ vs. $1.0 \pm 0.0\%$; $t=-7.5$, $=-8.8$, $df=6$, $p < 0.001$; gepaarter, zweiseitiger Students T-Test).

Zusammenfassend läßt sich sagen, dass die Patienten mit diffusen axonalen Schädigungen langsamer als die Kontrollprobanden reagierten, ohne dass andere spezifische Unterschiede zu beobachten waren.

8.4.2. FMRT-Daten

Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass evaluatives Urteilen bei den Patienten eine höhere frontomediane Aktivierung erfordert. Um diese Annahme zu validieren, wurde die evaluative Bedingung mit der semantischen Bedingung sowohl für die Patienten als auch für die Kontrollprobanden kontrastiert. Ziel war es, das neurale Netzwerk für evaluatives Urteilen in beiden Gruppen zu untersuchen. Die Ergebnisse sind in den Abbildungen 8.1 und 8.2 sowie den Tabellen 8.4 und 8.5 dargestellt.

Bei dieser Analyse zeigte sich bei beiden Gruppen ein identisches Netzwerk. Wie in Abbildung 8.1 und Tabelle 8.4 dargestellt, umfasste dieses den anterioren frontomedianen Kortex (BA 9/10/32), den temporalen Pol (BA 38), den posterioren Gyrus temporalis superior/ Gyrus angularis (BA 22/39), und die anteriore Insel (BA 15/16). Die Kontrollprobanden zeigten zusätzlich eine Aktivierung im inferioren Präcuneus (BA 23/31), während die Patienten zusätzlich das linke frontale Operculum (BA 45/47) und posteriore frontomediane Strukturen (BA 6/8) aktivierten.

Abbildung 8.2 und Tabelle 8.5 veranschaulichen die Ergebnisse der Secondlevel-Analyse. Diese wurde durchgeführt, um die Unterschiede zwischen den Patienten und den Kontrollprobanden hinsichtlich des Kontrastes zwischen der evaluativen und der semantischen Bedingung zu untersuchen.

Evaluatives Urteilen führte bei den Patienten im Vergleich zu den Kontrollprobanden zu höheren Aktivierungen im anterioren frontomedianen Kortex (BA 9/10), im anterioren Gyrus cinguli (BA 32), im posterioren frontomedianen Kortex (BA 6/8), im linken frontalen Operculum (BA 45/47), im linken orbitofrontalen Kortex (BA 11), im rechten Temporalpol (BA 38), im Gyrus angularis beidseits (BA 39) und in der rechten anterioren Insel (BA 15/16). Die Kontrollprobanden hingegen aktivierten im Vergleich zu den Patienten stärker den inferioren Präcuneus (BA 23/31) und die ventrale tegmentale Region.

Tabelle 8.4.: **Kortikale Aktivierungen des Kontrastes evaluativ vs. semantisch** (Talairachkoordinaten, maximale z-Werte und Größe der aktivierten Region)

Areal	BA		Koordinaten			z	mm^3
Patienten							
pFMK	6/8	L	-8	11	57	5.08	837
aFMK	9/10	R	10	53	27	5.29	2943
aFMK/pregaCK	10/32	R	4	47	9	4.27	459
pregaCK	32	L	-8	41	9	4.04	567
FrOp/vlPFK;	45/47	L	-38	23	-9	5.03	12312
aIns	15/16						
TP	38	R	43	-1	-18	5.35	4995
TP	38	L	-47	-1	-30	5.68	6183
pGTS	22	R	52	-34	9	4.08	594
pGTS	22/39	R	61	-37	15	4.38	351
GA	39	R	52	-58	42	5.00	864
pGTS/GA	39	L	-53	-58	30	4.47	972
KH		R	19	-61	-9	4.43	864
		L	-29	-73	-21	4.28	1593
Kontrollprobanden							
aFMK/pregaCK	9/10/32	R	13	45	21	4.64	3132
aSFS	9	L	-20	48	24	4.26	540
iPC	23/31	R	7	-51	30	4.09	2619
pSTS/GA	22/39	L	-41	-57	24	4.99	2052
TP	38	L	-44	0	-30	4.16	432
aIns	16	R	40	6	-9	4.02	486

Es wurden nur Aktivierungen mit einem z – Wert > 3.1 und einem Volumen von mehr als 324mm³ (12 Voxel) dargestellt.

Abkürzungen: BA: Brodmannareal, FMK: Frontomedianer Kortex, CK: cingulärer Kortex, FrOp: frontales Operculum, PFK: Präfrontalkortex, Ins: Insel, TP: temporaler Pol, GTS: Gyrus temporalis superior, GA: Gyrus angularis, KH: Kleinhirn, SFS: Sulcus frontalis superior, PC: Präcuneus, STS: Sulcus temporalis superior; r: rechts, l: links, a: anterior, p: posterior, i: inferior, preg: pregenual, vl: ventrolateral

Tabelle 8.5.: **Kortikale Aktivierungen des Kontrastes evaluativ vs. semantisch im Gruppenvergleich** (Talairachkoordinaten, maximale z-Werte und Größe der aktivierten Region)

Areal	BA		Koordinaten			z	mm^3
Patienten	vs.	Kontrollprobanden					
pFMK	4/6	L	-11	-10	51	3.01	378
pFMK	6/8	L	-5	5	48	4.23	432
aFMK	8/9	R	10	38	45	2.87	405
aFMK	9/10	L	-5	56	21	4.05	918
aFMK/pregaCK	9/10/32	R	1	47	12	3.29	1323
aFMK/pregaCK	9/10/32	R	4	44	21	2.91	486
pregaCK	24	R	4	26	12	2.98	351
OFK	11	L	-17	29	-6	3.64	2241
FrOp/vIPFC	45/47	L	-47	23	3	3.79	2295
SFI	46	R	34	23	15	3.45	594
aIns	15/16/38	R	37	14	-18	4.17	1026
GA	39	R	46	-46	48	3.34	432
GA	39	R	55	-58	36	3.24	540
GA	39	L	-35	-55	39	3.50	999
KH		R	22	-64	-12	3.15	675
Kontrollprobanden	vs.	Patienten					
iPC	22/31	R	7	-63	21	3.40	405
SN		R	4	-24	-9	3.27	351

Es wurden nur Aktivierungen mit einem z – Wert > 2.33 und einem Volumen von mehr als $324mm^3$ (12 Voxel) dargestellt.

Abkürzungen: FMK: Frontomedianer Kortex, CK: cingulärer Kortex, OFK: orbitofrontaler Kortex, FrOp: frontales Operculum, PFK: Präfrontalkortex, SFI: Sulcus frontalis inferior, Ins: Insel, GA: Gyrus angularis, KH: Kleinhirn, PC: Präcuneus, SN: Substantia nigra (ventrales tegmentales Areal); a: anterior, p: posterior, i: inferior, preg: pregenual, vl: ventrolateral

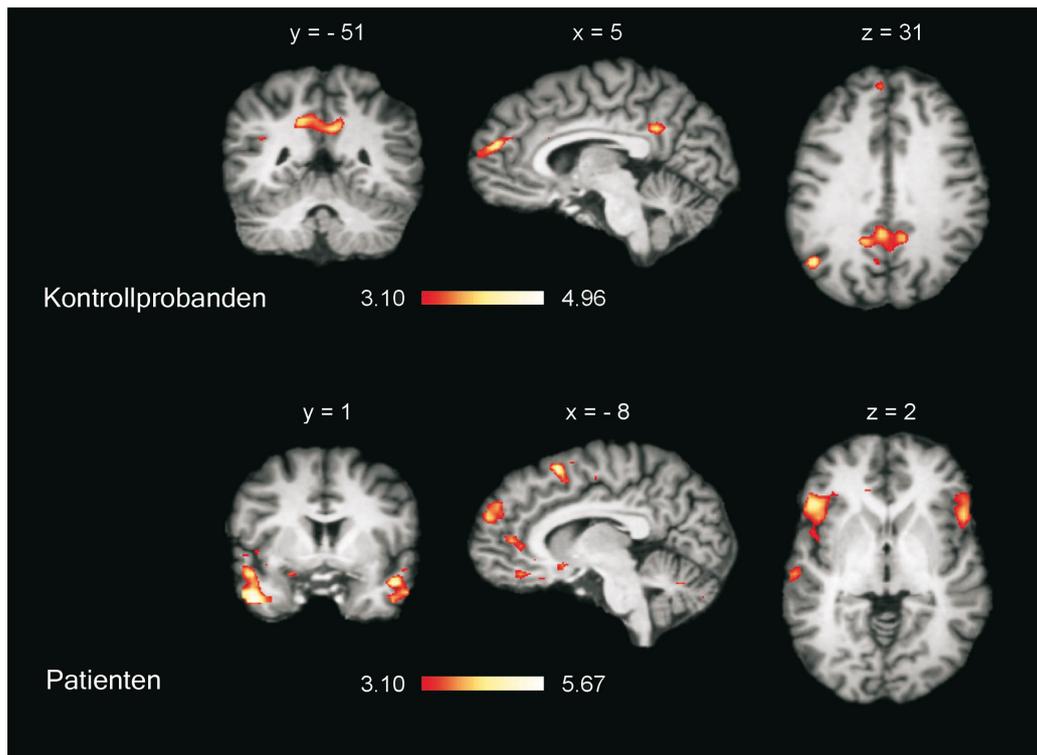


Abbildung 8.1.: Kortikale Aktivierungen des Kontrastes evaluative vs. semantische Bedingung getrennt für die Kontrollprobanden und die Patienten mit diffusen axonalen Schädigungen. Die gemittelten Aktivierungen sind hier auf einem Referenzgehirn dargestellt. Die Koordinaten entsprechen dem Talairachraum. Es werden nur Aktivierungen mit einem z-Wert > 3.10 ($p < 0.001$) dargestellt.

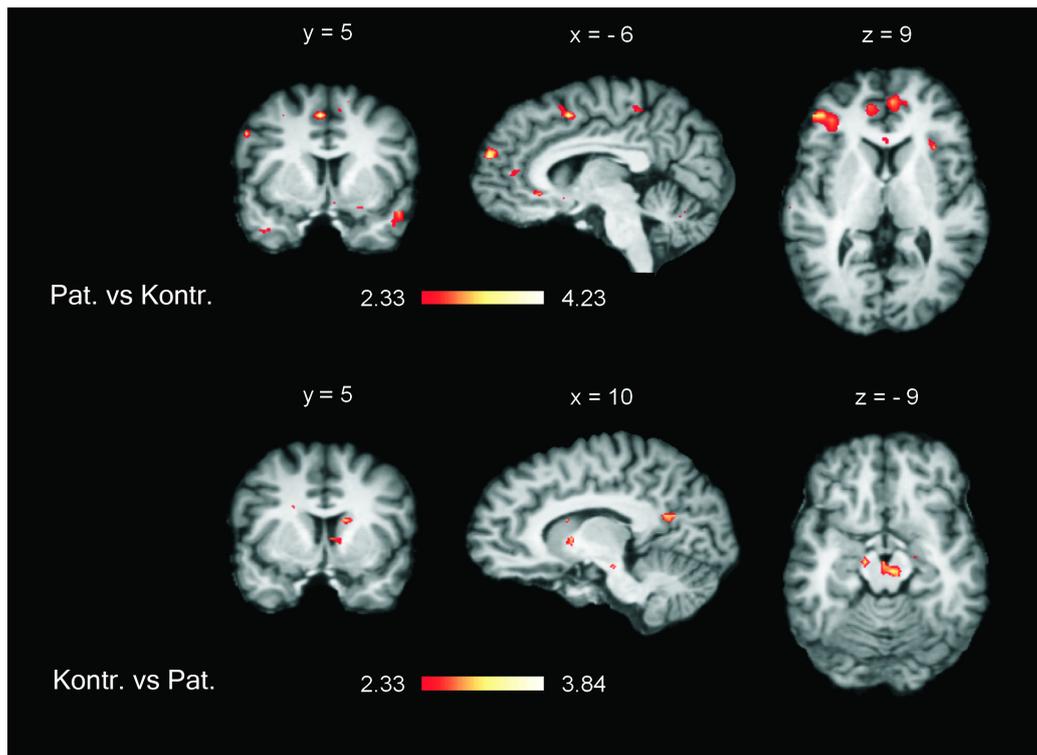


Abbildung 8.2.: Kortikale Aktivierungen des Kontrastes evaluative vs. semantische Bedingung in der Secondlevel-Analyse: Gruppenvergleich zwischen Patienten (Pat.) und Kontrollprobanden (Kontr.). Die gemittelten Aktivierungen sind hier auf einem Referenzgehirn dargestellt. Die Koordinaten entsprechen dem Talairachraum. Es werden nur Aktivierungen mit einem z-Wert > 2.33 ($p < 0.01$) dargestellt.

8.5. Diskussion

Die Patienten aktivierten bei evaluativem Urteilen ein neuronales Netzwerk, das demjenigen der Kontrollprobanden vergleichbar ist: den anterioren frontomedianen Kortex (BA 9/10/32), den anterioren Temporallappen (BA 38) und den posterioren Gyrus temporalis superior/ Gyrus angularis (BA 22/39). Zysset et al. (2002, 2003) deuteten an, dass der anteriore frontomediane Kortex (BA 9/10) eine wichtige Rolle bei der Verarbeitung von Aufgaben mit Selbstbezug spielt. Diese Region des Gehirns ist sowohl bei ästhetischen, sozialen, moralischen oder anderen Fragestellungen zu evaluativem Urteilen aktiviert, als auch bei Aufgaben zur „Theory of Mind“, die Selbstbezug erfordern (Jacobsen et al., 2006; Zysset et al., 2002). Der polare Anteil dieser Gehirnregion (BA10p) wurde in Zusammenhang gesetzt zu detaillierten Verarbeitungsprozessen oder introspektiven Beurteilungen eigener mentaler Zustände, zu welchen es beispielsweise bei Gedanken oder Gefühlen einer Person kommt (Christoff & Gabrieli, 2000; Ramnani & Owen, 2004; Schroeter et al., 2007b, 2008). Die BA 9/32 des anterioren medialen Frontalkortex sind sowohl an der Selbstbeobachtung, z.B. wenn wir über unsere eigenen Gefühle nachdenken, an der Selbsterkennung, am autobiographischen Gedächtnis als auch an selbst generierten Gedanken beteiligt (Gallagher & Frith, 2003; Ochsner et al., 2004). In letzter Zeit wurde angedeutet, dass die permanente Verarbeitung dieser auf das Selbst bezogenen Stimuli die Grundlage für das Selbst einer Person bildet (Northoff & Bermpohl, 2004; Northoff et al., 2006; Ochsner et al., 2004).

Darüber hinaus stellt der anteriore mediale Frontalkortex (BA 9/10) eine Schlüsselregion der „Theory of Mind“ dar, nach denen mentale Zustände dem Selbst oder anderen Personen zugeschrieben werden müssen, um Verhaltensweisen zu erklären oder vorherzusagen. Dementsprechend unterstützt und ermöglicht diese Gehirnregion soziale Wahrnehmung (Amodio & Frith, 2006; Frith & Frith, 1999, 2003; Gallagher & Frith, 2003; Ramnani & Owen, 2004). In Übereinstimmung mit dieser Hypothese sind Patienten mit Schädel-Hirn-Traumata klinisch durch persistierende Defizite bei der „Theory of mind“ charakterisiert (siehe auch Kapitel 1.4 auf Seite 13). Diese Beeinträchtigungen sind auch noch Jahre nach dem Unfall nachweisbar und führen zu Verhaltens- und Persönlichkeitsveränderungen, die für die Langzeitbehandlung von höchster Wichtigkeit sind (Bara et al., 1997, 2001; Bibby & McDonald, 2005; Gouick & Gentleman, 2004; Havet-Thomassin et al., 2006; Henry et al., 2006; McDonald & Flanagan, 2004; Milders et al., 2006; Salmond et al., 2005; Salmond & Sahakian, 2005). Demzufolge könnte

vorwiegend die frontomediane Dysfunktion für die persönlichen und sozioökonomischen Folgen von Schädel-Hirn-Traumata, insbesondere von diffusen axonalen Verletzungen, verantwortlich sein und sollte im Zuge der Rehabilitation behandelt werden.

Interessanterweise zeigten sich in der vorliegenden Studie auch Aktivierungen in anderen Regionen des (erweiterten) Netzwerkes, das an „Theory of Mind“-Prozessen beteiligt ist. Hierzu sind die temporalen Pole und die nahe Umgebung des posterioren Sulcus temporalis superior zu zählen (Olson et al., 2007). Diese Gehirnregionen sind multimodale Konvergenzzonen, die anatomisch direkt mit dem anterioren Frontomediankortex verknüpft sind (Bachevalier et al., 1997; Barbas et al., 1999; Barnes & Pandya, 1992). Darüber hinaus sind die Temporalpole an den Prozessen des Abfragens, der Kontrolle, des Auswählens und der Aufrechterhaltung semantischer Information beteiligt (Martin & Chao, 2001; McClelland & Rogers, 2003; Simmons & Martin, 2009; Visser et al., 2010). Evaluatives Urteilen an sich umfasst keine Erklärungen oder Vorhersagen des mentalen Zustandes der eigenen Person oder von anderen, um Verhaltensweisen zu erklären. Dennoch kann diskutiert werden, dass die „Theory of Mind“ auf autobiographischen Erfahrungen und auf das Selbst bezogenen Prozessen basiert, die auf die Gedanken einer anderen Person gerichtet sind (Vogeley et al., 1999; Zysset et al., 2002, 2003). Der temporale Pol und der posteriore Sulcus temporalis superior zusammen mit dem anterioren frontomedianen Kortex sind ebenfalls an Abrufprozessen aus dem autobiographischen Gedächtnis beteiligt, die wahrscheinlich für evaluatives Urteilen erforderlich sind (Burianova et al., 2010; Burianova & Grady, 2007; Frith & Frith, 2003; Gallagher & Frith, 2003; Svoboda et al., 2006). Darüber hinaus wurde diskutiert, ob der Sulcus temporalis superior bei der Betrachtung des Selbst eine Rolle spielt (Frith & Frith, 1999).

Nachdem nun das gemeinsame neurale Netzwerk von Patienten und Kontrollprobanden hinsichtlich evaluativem Urteilen besprochen wurde, sollen jetzt die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen diskutiert werden. Die Second-level-Analyse zeigte, dass evaluatives Urteilen bei den Patienten zu stärkeren Aktivierungen in dem zuvor genannten Netzwerk führte. Die Patientengruppe zeigte beim Vergleich mit den Kontrollprobanden im einzelnen stärkere Aktivierungen im anterioren frontomedianen Kortex (BA 9/10/32), dem rechten Temporalpol (BA 38) und im Gyrus angularis (BA 39). Das lässt darauf schließen, dass die Patienten Schwierigkeiten bei evaluativem Urteilen haben, da sie eine stärkere (kompensatorische) Aktivierung des entsprechenden Netzwerkes zeigen (Levine et al., 2006; Metting et al., 2007). Diese Ergebnisse bestätigen die Hypothese, nach der Patienten mit diffusen axonalen Schädigungen Beeinträchtigung

gen anteriorer frontomedianer Strukturen zeigen (Schroeter et al., 2007a), zumal bereits an anderer Stelle über anhaltende Verminderungen des regionalen Blutflusses und der Glukoseverwertung im frontomedianen Kortex nach diffusen traumatischen Hirnschädigungen berichtet wurde (Nakayama et al., 2006; Okamoto et al., 2007; Stamatakis et al., 2002). Interessanterweise stimmen die hier gefundenen Ergebnisse mit einer weiteren fMRT-Studie überein, in welcher höhere Aktivierungen im frontomedianen Kortex (anteriorer Gyrus cinguli) sowie rechts temporopolar gelegene Aktivierungen bei Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma im Vergleich mit gesunden Kontrollprobanden bei einer Aufgabe zur Selbsteinschätzung beschrieben wurden (Schmitz et al., 2006).

Es kann angenommen werden, dass eine Dysfunktion des anterioren medialen Frontalkortex (BA 9/32) zu Defiziten bei der Selbstbeobachtung führt (Gallagher & Frith, 2003; Ochsner et al., 2004). Bekannt ist, dass Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma sich ihrer Defizite nicht bewußt sind, was hinsichtlich der Rehabilitation zu nur geringen Erfolgen führt (O’Keeffe et al., 2007; Trahan et al., 2006). Sie unterschätzen ihre emotionalen und kognitiven Einschränkungen sowie die Schwierigkeiten hinsichtlich ihres Verhaltens, wohingegen sie ihre körperlichen Defizite genau einschätzen können. Diese Befunde stimmen mit den Annahmen über eine fronto(mediane) Dysfunktion bei diffusen axonalen Schädigungen überein. Interessanterweise ging das Bewußtsein über die Defizite in der zuvor erwähnten Studie von Schmitz et al. (2006) mit einer höheren frontalen Aktivierung bei der Aufgabe zur Selbsteinschätzung einher. Dies stützt die Hypothese, dass die stärkere Gehirnaktivierung in der vorliegenden Studie ein Hinweis auf kompensatorische Prozesse ist. Darüber hinaus stimmt die Hypothese über frontomediane Defizite mit der höheren Prävalenz von Alexithymie nach Schädel-Hirn-Trauma überein (Wood & Williams, 2007).

Während es bei der semantischen Bedingung nur zwei Antwortmöglichkeiten gibt (z.B. Am 31. Dezember ist/ist nicht Sylvester), sind die Alternativen bei der evaluativen Bedingung nicht klar definiert und die Antwortmöglichkeiten sind vielfältiger. In dem zuvor beschriebenen Versuch gibt es nur zwei Antwortmöglichkeiten („ja“ oder „nein“), obwohl hier die Unterscheidung eher abgestuft ist. Beispielsweise würde die Behauptung „Ich gehe gerne zu Neujahrsparties“ eher mittels einer Skala, die eine Einteilung von „überhaupt nicht“ bis „sehr gerne“ zulässt, beantwortet werden, als mit einer einfachen Ja/Nein-Antwort. Daher kann angenommen werden, dass Unsicherheit bei der evaluativen Bedingung eine wesentlich größere Rolle spielt als bei der semantischen Bedingung. Entscheidungen, die unter dem Einfluß von Unsicherheit getroffen werden, sind

mit Aktivierungen im posterioren Frontomediankortex (BA 8), dem Gebiet des inferioren frontalen Übergangs, dem mittleren Gyrus frontalis und der rechten Insel verbunden. Daneben sind noch subkortikale Bereiche zu nennen, von denen man weiß, dass sie dopaminerge Regulationsprozesse unterstützen (Aron et al., 2004; Schultz, 2007; Volz et al., 2003, 2004). Tatsächlich wurde dieses Netzwerk aufgrund des evaluativen Urteils bei den Patienten stärker als bei den Kontrollprobanden aktiviert. Dies stützt die Hypothese, dass Patienten mit diffusen axonalen Schädigungen kompensatorisch eine frontomediane Aktivierung zeigen. Darüber hinaus kann diese Behauptung durch die stärkere (kompensatorische) Aktivierung im linken Gyrus frontalis inferior (BA 45/47) bei der Patientengruppe untermauert werden, da bereits Zysset et al. (2002) berichteten, dass bei der evaluativen Bedingung mehr Informationen verarbeitet werden müssen als bei der semantischen.

In der Secondlevel-Analyse zeigte sich, dass evaluatives Urteilen bei den Kontrollprobanden im Vergleich mit den Patienten eine stärkere Aktivierung in der inferioren Spitze des Präcuneus (BA 23/31) hervorruft. Der Präcuneus ist mit einem großen Spektrum an ausgesprochen integrativen Aufgaben verbunden, wie beispielsweise dem räumlich-visuellen Vorstellungsvermögen, dem Abruf episodischer Gedächtnisinhalte und Prozessen der Verarbeitung selbstrelatierter Information. Hierzu zählen zum Beispiel Perspektivenübernahme der ersten Person und die Erfahrung der eigenen Wirksamkeit (Cavanna & Trimble, 2006). Anatomisch ist er hauptsächlich mit frontomedianen Regionen und dem anterioren Gyrus cinguli verbunden. Der mediale parietale Kortex und der mediale Präfrontalkortex sind zudem funktionell eng miteinander verbunden (Barbas et al., 1999; Cavanna & Trimble, 2006). Man kann annehmen, dass bei den hier durchgeführten Aufgaben ein Abruf aus dem episodischen Gedächtnis und Prozesse der Verarbeitung selbstrelatierter Information beteiligt sind. Zysset et al. (2002) berichteten in ihrer fMRT-Studie zu evaluativem Urteilen und dem Abruf aus dem episodischen Gedächtnis, dass die Aktivierung im Bereich des Präcuneus vorwiegend im Zusammenhang mit dieser Bedingung steht. In der vorliegenden Studie aktivierten sowohl die Patienten als auch die Kontrollprobanden große Cluster im Präcuneus beim Vergleich der episodischen mit der semantischen Bedingung (1 -58 30, $z=3.8$, 9288mm^3 ; -8 -42 39, $z=3.8$, 9153mm^3). Es ist bekannt, dass Schädel-Hirn-Traumata, insbesondere mit diffusen axonalen Verletzungen, die Integrität der weissen Substanz von Hauptverbindungen und assoziativen Fasern beeinträchtigen. Gemessen wurde dies mittels Diffusions Tensor Imaging (DTI) in Korrelation mit kognitiven Defiziten (Kraus et al., 2007; McDonald et al., 2007; Met-

ting et al., 2007; Salmond et al., 2006). Dies lässt den Schluss zu, dass die niedrigere Aktivierung im Bereich des Präcuneus bei den Patienten auf eine Beeinträchtigung der mediofrontoparietalen Konnektivität zurückzuführen ist und sich folglich geringere Aktivierungen bei evaluativem Urteilen als einer Form der Verarbeitung selbstrelatierter Information zeigen.

9. Ausblick

Es wurde gezeigt, dass Beeinträchtigungen bei der Aufgabe zur Unterdrückung von Handlungsimitation Hinweise auf Veränderungen eines neuralen Netzwerkes im anterioren Frontomedianbereich geben können - selbst Jahre nach dem Schädel-Hirn-Trauma (Schroeter et al., 2007a). Im Gegensatz dazu blieben Exekutivfunktionen, wie sie hier anhand des Stroop-Paradigmas gemessen wurden und die im Zusammenhang mit frontolateralen und posterioren frontomedianen Strukturen stehen, unbeeinträchtigt. Die Defizite bei der Unterdrückung von Handlungsimitation waren eng mit Veränderungen des Verhaltens und der posttraumatischen Amnesie, die das Outcome nach Schädel-Hirn-Trauma vorhersagen, verbunden. Demzufolge könnte die Aufgabe zur Unterdrückung von Handlungsimitation ein künftiges prognostisches Instrument für Patienten mit diffusen axonalen Schädigungen darstellen. Dies sollte in künftigen Studien untersucht werden.

Es wird davon ausgegangen, dass Patienten mit diffusen axonalen Schädigungen durch persistierende Beeinträchtigungen der Fähigkeiten der „Theory of Mind“ und damit der sozialen Kognition charakterisiert sind. Diese Prozesse stehen hauptsächlich in engem Zusammenhang mit frontomedianen Netzwerken, die meist nicht durch die neuropsychologischen Routineuntersuchungen diagnostiziert werden, und die höchstwahrscheinlich für Probleme, die sich im Arbeitskontext zeigen, verantwortlich sind. Demzufolge trägt die vorliegende Studie zum Verständnis der Pathomechanismen bei und es lassen sich Vorschläge zu neuen Rehabilitationsstrategien, wie das Training sozialer Wahrnehmung und Fähigkeiten, daraus ableiten (Schroeter et al., 2010).

Es wurde diskutiert, dass die konventionelle Computertomographie und die MRT hinsichtlich der negativen Vorhersage nur eine beschränkte Bedeutung haben, da das Fehlen von Abnormalitäten keine Garantie eines optimalen Outcomes ist (Metting et al., 2007). Demzufolge wurde angenommen, dass funktionelle bildgebende Methoden, wie die SPECT, die PET und die fMRT bezüglich der Vorhersage des Outcomes eine größere Bedeutung haben. Diese bildgebenden Methoden sind im Gegensatz zu den strukturellen bildgebenden Methoden eng mit neuropsychologischen Defiziten verbunden. Metting

et al. (2007) schlugen vor, die fMRT speziell für die Erfassung kognitiver, aufgabenbezogener Dysfunktionen in der chronischen Phase nach Schädel-Hirn-Trauma einzusetzen. Die vorliegende fMRT-Studie bekräftigt diese Annahmen.

Die Wertigkeit des fMRTs hinsichtlich des klinischen Outcomes und das Potential mit dieser Methode den Erfolg der Rehabilitation zu überwachen, sollte in zukünftigen fMRT-Studien mit vergleichbaren Paradigmen untersucht werden.

Literaturverzeichnis

- Aguirre, G., Zarahn, E., & D'esposito, M. (1997). Empirical analyses of bold fmri statistics.ii.spatially smothed data collected under null-hypothesis and experimental conditions. *Neuroimage*, 5, 199–212.
- Aguirre, G., Zarahn, E., & D'esposito, M. (1998). The variability of human, BOLD hemodynamic responses. *Neuroimage*, 8, 360–369.
- Alvarez, J. & Emory, E. (2006). Executive function and the frontal lobes: a meta-analytic review. *Neuropsychol Rev*, 16, 17–42.
- Amodio, D. & Frith, C. (2006). Meeting of minds: The medial frontal cortex and social cognition. *Nature Rev Neurosci*, 7, 268–277.
- Aron, A., Shohamy, D., Clark, J., Myers, C., Gluck, M., & Poldrack, R. (2004). Human midbrain sensitivity to cognitive feedback and uncertainty during classification learning. *J Neurophysiol*, 92, 1144–1452.
- Ashman, T., Gordon, W., Cantor, J., & Hibbard, M. (2006). Neurobehavioral consequences of traumatic brain injury. *Mt Sinai J Med*, 73, 999–1005.
- Bachevalier, J., Meunier, M., Lu, M., & Ungerleider, L. (1997). Thalamic and temporal cortex input to medial prefrontal cortex in rhesus monkeys. *Exp Brain Res*, 115, 430–444.
- Bandettini, P. & Wong, E. (1998). Echo-planar magnetic resonance imaging of human brain activation. In F. Schmitt, M. Stehling, & R. Turner (Eds.), *Echo-Planar Imaging: Theory, Technique and Application* (pp. 493–530). Berlin: Springer-Verlag.
- Banich, M., Milham, M., Atchley, R., Cohen, N., Webb, A., Wszalek, T., Kramer, A., Liang, Z., Wright, A., Shenker, J., & Magin, R. (2000). fMRI studies of Stroop tasks

- reveal unique roles of anterior and posterior brain systems in attentional selection. *J Cogn Neurosci*, 12, 988–1000.
- Bara, B., Cutica, I., & Tirassa, M. (2001). Neuropragmatics: extralinguistic communication after closed head injury. *Brain Lang*, 77, 72–94.
- Bara, B., Tirassa, M., & Zettin, M. (1997). Neuropragmatics: neuropsychological constraints on formal theories of dialogue. *Brain Lang*, 59, 7–49.
- Barbas, H., Ghashghaei, H., Dombrowski, S., & Rempel-Clower, N. (1999). Medial prefrontal cortices are unified by common connections with superior temporal cortices and distinguished by input from memory-related areas in the rhesus monkey. *J Comp Neurol*, 410, 343–367.
- Barnes, C. & Pandya, D. (1992). Efferent cortical connections of multimodal cortex of the superior temporal sulcus in the rhesus monkey. *J Comp Neurol*, 318, 222–244.
- Belliveau, J., Rosen, B., Kantor, H., Rzedzian, R., Kennedy, D., McKinstry, R., Vevea, J., Cohen, M., Pykett, I., & Brady, T. (1990). Functional cerebral imaging by susceptibility-contrast NMR. *Magn Reson Med*, 14, 538–546.
- Berger, E., Leven, F., Pirente, N., Bouillon, B., & Neugebauer, E. (1999). Quality of Life after traumatic brain injury: A systematic review of the literature. *Restor Neurol Neurosci*, 14, 93–102.
- Beringer, J. (1995). *Experimental Run Time System (computer software)*. Technical report, BeriSoft Cooperation, Frankfurt.
- Bibby, H. & McDonald, S. (2005). Theory of mind after traumatic brain injury. *Neuropsychologia*, 43, 99–114.
- Bosch, V. (2000). Statistical analysis of multi-subject fMRI data: assessment of focal activations. *J Magn Reson Imaging*, 11, 61–64.
- Brass, M., Bekkering, H., Wohlschläger, A., & Prinz, W. (2000). Compatibility between observed and executed finger movements: Comparing symbolic, spatial, and imitative cues. *Brain and Cognition*, 44, 124–143.
- Brass, M., Derrfuss, J., Forstmann, B., & von Cramon, D. (2005a). The role of the inferior frontal junction area in cognitive control. *Trends Cogn Sci*, 9, 314–316.

- Brass, M., Derrfuss, J., Matthes-von Cramon, G., & von Cramon, D. (2003). Imitative response tendencies in patients with frontal brain lesions. *Neuropsychology*, 17, 265–271.
- Brass, M., Derrfuss, J., & von Cramon, D. (2005b). The inhibition of imitative and overlearned responses: a functional double dissociation. *Neuropsychologia*, 43, 89–98.
- Brass, M., Zysset, S., & von Cramon, D. (2001). The inhibition of imitative response tendencies. *Neuroimage*, 14, 1416–1423.
- Brodmann, K. (1909). *Vergleichende Lokalisationslehre der Großhirnrinde*. Leipzig: Barth.
- Brown, G., Kindermann, S., Siegle, G., Granholm, E., Wong, E., & Buxton, R. (1999). Brain activation and pupil response during covert performance of the Stroop Color Word task. *J Int Neuropsychol Soc*, 5, 308–319.
- Buckner, R. (1998). Event-related fMRI and the hemodynamic response. *Hum Brain Mapp*, 6, 373–377.
- Burianova, H. & Grady, C. L. (2007). Common and unique neural activations in autobiographical, episodic, and semantic retrieval. *J Cogn Neurosci*, 19, 1520–1534.
- Burianova, H., McIntosh, A. R., & Grady, C. L. (2010). A common functional brain network for autobiographical, episodic, and semantic memory retrieval. *Neuroimage*, 49, 865–874.
- Bush, G., Frazier, J., Rauch, S., Seidman, L., Whalen, P., Jenike, M., Rosen, B., & Biederman, J. (1999). Anterior cingulate cortex dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder revealed by fMRI and the Counting Stroop. *Biol Psychiatry*, 45, 1542–1552.
- Bush, G., Shin, L., Holmes, J., Rosen, B., & Vogt, B. (2003). The Multi-Source Interference Task: validation study with fMRI in individual subjects. *Mol Psychiatry*, 8, 60–70.
- Bush, G., Whalen, P., Rosen, B., Jenike, M., McInerney, S., & Rauch, S. (1998). The counting Stroop: an interference task specialized for functional neuroimaging—validation study with functional MRI. *Hum Brain Mapp*, 6, 270–282.

- Byrne, R. (1995). *The thinking ape: evolutionary origins of intelligence*. Oxford, U.K.: Oxford University Press.
- Byrne, R. & Russon, A. (1998). Learning by imitation: a hierarchical approach. *Behav Brain Sci*, 21, 667–684; discussion 684–721.
- Casey, B. J., Trainor, R. J., Orendi, J. L., Schubert, A. B., Nystrom, L. E., Giedd, J. N., Castellanos, F. X., Haxby, J. V., Noll, D. C., Cohen, J. D., Forman, S. D., Dahl, R. E., & Rapoport, J. (1997). A Developmental Functional MRI Study of Prefrontal Activation during Performance of a Go-No-Go Task. *J Cogn Neurosci*, 9, 835–847.
- Cavanna, A. & Trimble, M. (2006). The precuneus: A review of its functional anatomy and behavioral correlates. *Brain*, 129, 564–583.
- Christoff, K. & Gabrieli, J. (2000). The frontopolar cortex and human cognition: evidence for a rostrocaudal hierarchical organization within the human prefrontal cortex. *Psychobiology*, 28, 168–186.
- Cicerone, K., Levin, H., Malec, J., Stuss, D., & Whyte, J. (2006). Cognitive rehabilitation interventions for executive function: Moving from bench to bedside in patients with traumatic brain injury. *J Cogn Neurosci*, 18, 1212–1222.
- Cummings, J. & Mega, M. (2003). Frontal Lobe Dysfunction. In *Neuropsychiatry and Behavioral Neuroscience* (pp. 128–145). Oxford: Oxford University Press.
- Cummings, J., Mega, M., Gray, K., Rosenberg-Thompson, S., Carusi, D., & Gornbein, J. (1994). The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*, 44, 2308–2314.
- Damasio, H. (1991). Neuroanatomy of frontal lobe in vivo: A comment on methodology. In H. Levin, H. Eisenberg, & A. Benton (Eds.), *Frontal lobe Function and Dysfunction* (pp. 92–124). New York: Oxford University Press.
- Damasio, H. & Damasio, A. (1989). *Lesion analysis in neuropsychology*. New York: Oxford university press.
- De Renzi, E., Cavalleri, F., & Facchini, S. (1996). Imitation and utilisation behaviour. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 61, 396–400.

- Deb, S., Lyons, I., & Koutzoukis, C. (1999a). Neurobehavioural symptoms one year after a head injury. *Br J Psychiatry*, 174, 360–365.
- Deb, S., Lyons, I., Koutzoukis, C., Ali, I., & McCarthy, G. (1999b). Rate of psychiatric illness 1 year after traumatic brain injury. *Am J Psychiatry*, 156, 374–378.
- Delis, D., Kramer, J., Kaplan, E., & Obler, B. (1987). The california verbal learning test: Adult version. *Psychological Corporation*.
- DeYoe, E., Bandettini, P., Neitz, J., Miller, D., & Winans, P. (1994). Functional magnetic resonance imaging (fMRI) of the human brain. *J Neurosci Methods*, 54, 171–187.
- Fan, J., Flombaum, J., McCandliss, B., Thomas, K., & Posner, M. (2003). Cognitive and brain consequences of conflict. *Neuroimage*, 18, 42–57.
- Felmington, K., Baguley, I., & Green, A. (2004). Effects of diffuse axonal injury on speed of information processing following severe traumatic brain injury. *Neuropsychology*, 18, 564–571.
- Fink, G. & Markowitsch, H. (2000). Schädel-Hirn-Traumata. In H. Förstl (Ed.), *Klinische Neuro-Psychiatrie* (pp. 332). Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1 edition.
- Fork, M., Bartels, C., Ebert, A., Grubich, C., Synowitz, H., & Wallesch, C. (2005). Neuropsychological sequelae of diffuse traumatic brain injury. *Brain Inj*, 19, 101–108.
- Friston, K., Holmes, A., Worsley, K., Poline, J., Frith, C., & Frackowiak, R. (1995). Statistical parametric maps in functional imaging: A general linear approach. *Human Brain Mapping*, 2, 189–210.
- Frith, C. & Frith, U. (1999). Interacting minds—a biological basis. *Science*, 286, 1692–1695.
- Frith, U. & Frith, C. (2003). Development and neurophysiology of mentalizing. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 358, 459–473.
- Fuster, J. (1989). *The prefrontal cortex*. New York: Raven Press.
- Fuster, J. (1997). *The prefrontal cortex: Anatomy, Physiology and Neuropsychology of the Frontal Lobe*. New York: Lippincott-Raven.

- Gallagher, H. & Frith, C. (2003). Functional imaging of 'theory of mind'. *Trends Cogn Sci*, 7, 77–83.
- Gallagher, I. (2000). Philosophical conceptions of the self: implications for cognitive science. *Trends Cogn Sci*, 4, 14–21.
- Garavan, H., Ross, T., & Stein, E. (1999). Right hemispheric dominance of inhibitory control: an event-related functional MRI study. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 96, 8301–8306.
- Geddes, J., Whitwell, H., & Graham, D. (2000). Traumatic axonal injury: practical issues for diagnosis in medicolegal cases. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 26, 105–116.
- Gennarelli, T. (1994). Cerebral concussions and diffuse brain injuries. In P. Cooper (Ed.), *Head injury* (pp. 137–158). Baltimore: Williams & Wilkins, 3 edition.
- Gennarelli, T., Thibault, L., Adams, J., Graham, D., Thompson, C., & Marcincin, R. (1982). Diffuse axonal injury and traumatic coma in the primate. *Ann Neurol*, 12, 564–574.
- Gentry, L., Godersky, J., & Thompson, B. (1988). MR imaging of head trauma: review of the distribution and radiopathologic features of traumatic lesions. *Am J Roentgenol*, 150, 663–672.
- Goethals, I., Audenaert, K., Jacobs, F., Lannoo, E., Van de Wiele, C., Ham, H., Otte, A., Oostra, K., & Dierckx, R. (2004). Cognitive neuroactivation using SPECT and the Stroop Colored Word Test in patients with diffuse brain injury. *J Neurotrauma*, 21, 1059–1069.
- Gouick, J. & Gentleman, D. (2004). The emotional and behavioral consequences of traumatic brain injury. *Trauma*, 6, 285–292.
- Graf, P., Shimamura, A., & Squire, L. (1985). Priming across modalities and priming across category levels: extending the domain of preserved function in amnesia. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn*, 11, 386–396.
- Grafman, J., Schwab, K., Warden, D., Pridgen, A., Brown, H., & Salazar, A. (1996). Frontal lobe injuries, violence, and aggression: a report of the Vietnam Head Injury Study. *Neurology*, 46, 1231–1238.

- Gruber, O., Arendt, T., & von Cramon, D. (2002). Neurobiologische Grundlagen der Stirnhirnfunktionen. In H. Förstl (Ed.), *Frontalhirn: Funktionen und Erkrankungen* (pp. 19–48). Berlin Heidelberg: Springer.
- Gurdjian, E. (1976). Cerebral contusions: re-evaluation of the mechanism of their development. *J Trauma*, 16, 35–51.
- Havet-Thomassin, V., Allain, P., Etcharry-Bouyx, F., & Le Gall, D. (2006). What about theory of mind after severe brain injury? *Brain Inj*, 20, 83–91.
- Henry, J., Phillips, L., Crawford, J., Ietswaart, M., & Summers, F. (2006). Theory of mind following traumatic brain injury: the role of emotion recognition and executive dysfunction. *Neuropsychologia*, 44, 1623–1628.
- Hogarth, R. (1987). *Judgement and choice: the psychology of decision*. New York: Chichester.
- Holmes, A. & Friston, K. (1998). Generalisability, random effects and population inference. *Neuroimage*, 7, 754.
- Jacobsen, T., Schubotz, R., Höfel, L., & von Cramon, D. (2006). Brain correlates of aesthetic judgment of beauty. *Neuroimage*, 29, 276–285.
- Kaufer, D. & Lewis, D. (1999). Frontal Lobe Anatomy and Cortical Connectivity. In B. Miller & J. Cummings (Eds.), *The human frontal lobes: Functions and Disorders* (pp. 27–44). New York: Guilford Press.
- Köchli, V. & Marincek, B. (1998). *Wie funktioniert MRI? Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung*. Berlin: Springer.
- Kilmer, R., Demakis, G., Hammond, F., Grattan, K., Cook, J., & Kornev, A. (2006). Use of the neuropsychiatric inventory in traumatic brain injury: A pilot investigation. *Rehabil Psychol*, 51, 232–238.
- Korb, F. (2004). Untersuchung von interferenzprozessen bei der selektion von aufgaben.
- Kraus, M., Susmaras, T., Caughlin, B., Walker, C., Sweeney, J., & Little, D. (2007). White matter integrity and cognition in chronic traumatic brain injury: a diffusion tensor imaging study. *Brain*, 130, 2508–2519.

- Kwong, K., Belliveau, J., Chesler, D., Goldberg, I., Weisskoff, R., Poncelet, B., Kennedy, D., Hoppel, B., Cohen, M., Turner, R., & et al. (1992). Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 89, 5675–5679.
- Levin, H., High, W., Goethe, K., Sisson, R., Overall, J., Rhoades, H., Eisenberg, H., Kalisky, Z., & Gary, H. (1987). The neurobehavioural rating scale: assessment of the behavioural sequelae of head injury by the clinician. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 50, 183–193.
- Levine, B., Fujiwara, E., O'Connor, C., Richard, N., Kovacevic, N., Mandic, M., Restagno, A., Easdon, C., Robertson, I., Graham, S., Cheung, G., Gao, F., Schwartz, M., & Black, S. (2006). In vivo characterization of traumatic brain injury neuropathology with structural and functional neuroimaging. *J Neurotrauma*, 23, 1396–1411.
- Levy, M., Cummings, J., Fairbanks, L., Masterman, D., Miller, B., Craig, A., Paulsen, J., & Litvan, I. (1998). Apathy is not depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 10, 314–319.
- Lhermitte, F., Pillon, B., & Serdaru, M. (1986). Human autonomy and the frontal lobes. Part I: Imitation and utilization behavior: a neuropsychological study of 75 patients. *Ann Neurol*, 19, 326–334.
- Lohmann, G., Muller, K., Bosch, V., Mentzel, H., Hessler, S., Chen, L., Zysset, S., & von Cramon, D. (2001). LIPSIA—a new software system for the evaluation of functional magnetic resonance images of the human brain. *Comput Med Imaging Graph*, 25, 449–457.
- Lucas, J. (1999). Traumatic brain injury and postconcussive syndrome. In P. Snyder & P. Nussbaum (Eds.), *Clinical neuropsychology* (pp. 243–265). American Psychological Association.
- Luria, A. (1980). *Higher cortical functions in man 1966/1980*. New York: Consultants Bureau, Basic Books.
- MacDonald, S., Nyberg, L., & Backman, L. (2006). Intra-individual variability in behavior: links to brain structure, neurotransmission and neuronal activity. *Trends Neurosci*, 29, 474–480.

- MacLeod, C. (1991). Half a century of research on the Stroop effect: an integrative review. *Psychol Bull*, 109, 163–203.
- Manzl, G. (2002). Medizinische Grundlagen. In U. Firschau & C. Kahl (Eds.), *Schädel-Hirn-Trauma*. Stuttgart: Kohlhammer, 1 edition.
- Marshuetz, C. & Bates, J. (2004). Functional neuroimaging and the prefrontal cortex: organization by stimulus domain? In S. Otani (Ed.), *Prefrontal Cortex: From Synaptic Plasticity to Cognition* (pp. 189–313). Norwell, Massachusetts 02061 USA: Kluwer Academic Publisher.
- Martin, A. & Chao, L. (2001). Semantic memory and the brain: Structure and processes. *Curr Opin Neurobiol*, 11, 194–201.
- Maruishi, M., Miyatani, M., Nakao, T., & Muranaka, H. (2007). Compensatory cortical activation during performance of an attention task by patients with diffuse axonal injury: a functional magnetic resonance imaging study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 78, 168–173.
- Matthes-von Cramon, G. & Cramon, v. D. (1999). Störungen exekutiver Funktionen. In W. Sturm, M. Herrmann, & C.-W. Wallesch (Eds.), *Lehrbuch der klinischen Neuropsychologie* (pp. 392–411). Lisse: Swets & Zeitlinger Publishers.
- Mazaux, J., Masson, F., Levin, H., Alaoui, P., Maurette, P., & Barat, M. (1997). Long-term neuropsychological outcome and loss of social autonomy after traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil*, 78, 1316–1320.
- McAllister, T., Saykin, A., Flashman, L., Sparling, M., Johnson, S., Guerin, S., Mamourian, A., Weaver, J., & Yanofsky, N. (1999). Brain activation during working memory 1 month after mild traumatic brain injury: a functional mri study. *Neurology*, 53, 1300–1308.
- McAllister, T., Sparling, M., Flashman, L., Guerin, S.J. Mamourian, A., & Saykin, A. (2001). Differential working memory load effects after mild traumatic brain injury. *Neuroimage*, 14, 1004–1012.
- McClelland, J. & Rogers, T. (2003). The parallel distributed processing approach to semantic cognition. *Nat Rev Neurosci*, 4, 310–322.

- McDonald, B., Flashman, L., & Saykin, A. (2002). Executive dysfunction following traumatic brain injury: neural substrates and treatment strategies. *NeuroRehabilitation*, 17, 333–344.
- McDonald, C., Dikranian, K., Bayly, P., Holtzman, D., & Brody, D. (2007). Diffusion tensor imaging reliably detects experimental traumatic axonal injury and indicates approximate time of injury. *J Neurosci*, 27, 11869–11876.
- McDonald, S. & Flanagan, S. (2004). Social perception deficits after traumatic brain injury: interaction between emotion recognition, mentalizing ability, and social communication. *Neuropsychology*, 18, 572–579.
- McRobbie, D., Graves, M., Moore, E., Prince, M., & DW McRobbie, MJ Graves, E. M. (2003). *MRI from Picture to Proton*. Cambridge University Press.
- Mead, L., Mayer, A., Bobholz, J., Woodley, S., Cunningham, J., Hammeke, T., & Rao, S. (2002). Neural basis of the Stroop interference task: response competition or selective attention? *J Int Neuropsychol Soc*, 8, 735–742.
- Mesulam, M.-M. (1985). Patterns in behavioral neuroanatomy: association areas, the limbic system, and hemispheric specialization. In M.-M. Mesulam (Ed.), *Principles of behavioral neurology* (pp. 1–70). Philadelphia: F.A. Davis.
- Metting, Z., Rödige, r. L., De Keyser, J., & van der Naal, t. J. (2007). Structural and functional neuroimaging in mild-to-moderate head injury. *Lancet Neurol*, 6, 699–710.
- Miezin, F., Maccotta, L., Ollinger, J., Petersen, S., & Buckner, R. (2000). Characterizing the hemodynamic response: effects of presentation rate, sampling procedure, and the possibility of ordering brain activity based on relative timing. *Neuroimage*, 11, 735–759.
- Milders, M., Ietswaart, M., Crawford, J., & Currie, D. (2006). Impairments in theory of mind shortly after traumatic brain injury and at 1-year follow-up. *Neuropsychology*, 20, 400–408.
- Nakayama, N., Okumura, A., Shinoda, J., Nakashima, T., & Iwama, T. (2006). Relationship between regional cerebral metabolism and consciousness disturbance in traumatic diffuse brain injury without large focal lesions: an fdg-pet study with statistical parametric mapping analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 77, 856–862.

- Nieuwenhuys, R., Veening, J., & van Domburg, P. (1988). Core and paracores; some new chemoarchitectural entities in the mammalian neuraxis. *Acta Morphol Neerl Scand*, 26, 131–163.
- Northoff, G. & Bermpohl, F. (2004). Cortical midline structures and the self. *Trends Cogn Sci*, 8, 102–107.
- Northoff, G., Heinzl, A., de Greck, M., Bermpohl, F., Dobrowolny, H., & Panksepp, J. (2006). Selfreferential processing in our brain - a meta-analysis of imaging studies of the self. *Neuroimage*, 31, 440–457.
- Ochsner, K., Knierim, K., Ludlow, D., Hanelin, J., Ramachandran, T., Glover, G., & Mackey, S. (2004). Reflecting upon feelings: An fmri study of neural systems supporting the attribution of emotion to self and other. *J Cogn Neurosci*, 16, 1746–1772.
- Ogawa, S., Lee, T., Kay, A., & Tank, D. (1990). Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 87, 9868–9872.
- Okamoto, T., Hashimoto, K., Aoki, S., & Ohashi, M. (2007). Cerebral blood flow in patients with diffuse axonal injury—examination of the easy z-score imaging system utility. *Eur J Neurol*, 14, 540–547.
- O’Keeffe, F., Dockree, P., Moloney, P., Carton, S., & Robertson, I. (2007). Awareness of deficits in traumatic brain injury: a multidimensional approach to assessing metacognitive knowledge and online-awareness. *J Int Neuropsychol Soc*, 13, 38–49.
- Olson, I., Plotzker, A., & Ezzyat, Y. (2007). The enigmatic temporal pole: A review of findings on social and emotional processing. *Brain*, 130, 1718–1731.
- Pandya, D. & Barnes, C. (1987). Architecture and connections of the frontal lobe. In E. Perecman (Ed.), *The frontal lobes* (pp. 41–72). New York: IRBN Pr.
- Pauling, L. & Coryell, C. (1936). The Magnetic Properties and Structure of Hemoglobin, Oxyhemoglobin and Carbonmonoxyhemoglobin. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 22, 210–216.
- Petrides, M. & Pandya, D. (2004). The frontal cortex. In G. Paxinos & J. Mai (Eds.), *The Human Nervous System* (pp. 950–972). San Diego, California: Elsevier Academic Press, 2 edition.

- Piaget, J. (1969). *Nachahmung, Spiel und Traum: die Entwicklung der Symbolfunktion beim Kinde*. Stuttgart: Klett.
- Poeck, K. & Hacke, W. (2001). *Neurologie*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York, 11 edition.
- Povlishock, J. & Christman, C. (1995). The pathobiology of traumatically induced axonal injury in animals and humans: a review of current thoughts. *J Neurotrauma*, 12, 555–564.
- Rabi, I. (1937). Space Quantization in a Gyration Magnetic Field. *Physical Review*, 51, 652–654.
- Radda, G., Ackerman, J., Bore, P., Sehr, P., Wong, G., Ross, B., Green, Y., Bartlett, S., & Lowry, M. (1980). ³¹P NMR studies on kidney intracellular pH in acute renal acidosis. *Int J Biochem*, 12, 277–281.
- Ramnani, N. & Owen, A. (2004). Anterior prefrontal cortex: insights into function from anatomy and neuroimaging. *Nat Rev Neurosci*, 5, 184–194.
- Rockett, I. & Smith, G. (1987). Injuries in relation to chronic disease: an international view of premature mortality. *Am J Public Health*, 77, 1345–1346.
- Roy, C. & Sherrington, C. (1890). On the Regulation of the Blood-supply of the Brain. *J Physiol*, 11, 85–158.
- Rumpl, E. (1999). Schädel-Hirn-Trauma. In P. Berlit (Ed.), *Klinische Neurologie*. Berlin Heidelberg New York: Springer-Verlag.
- Salmond, C., Menon, D., Chatfield, D., Pickard, J., & Sahakian, B. (2005). Deficits in decision-making in head injury survivors. *J Neurotrauma*, 22, 613–622.
- Salmond, C., Menon, D., Chatfield, D., Williams, G., Pena, A., Sahakian, B., & Pickard, J. (2006). Diffusion tensor imaging in chronic head injury survivors: correlations with learning and memory indices. *Neuroimage*, 29, 117–124.
- Salmond, C. & Sahakian, B. (2005). Cognitive outcome in traumatic brain injury survivors. *Curr Opin Crit Care*, 11, 111–116.

- Scheid, R., Ott, D., Roth, H., Schroeter, M., & von Cramon, D. (2007). Comparative magnetic resonance imaging at 1.5 and 3 tesla for the evaluation of traumatic microbleeds. *J Neurotrauma*, 24, 1811–1816.
- Scheid, R., Preul, C., Gruber, O., Wiggins, C., & von Cramon, D. (2003). Diffuse axonal injury associated with chronic traumatic brain injury: evidence from T2*-weighted gradient-echo imaging at 3 T. *Am J Neuroradiol*, 24, 1049–1056.
- Scheid, R., Walther, K., Guthke, T., Preul, C., & von Cramon, D. (2006). Cognitive sequelae of diffuse axonal injury. *Arch Neurol*, 63, 418–424.
- Schild, H. (1997). *MRI - made easy*. Schering Aktiengesellschaft, 2 edition.
- Schmitz, T., Rowley, H., Kawahara, T., & Johnson, S. (2006). Neural correlates of self-evaluative accuracy after traumatic brain injury. *Neuropsychologia*, 44, 762–773.
- Schroeter, M., Ettrich, B., Mareike, M., & Zysset, S. (2010). Traumatic brain injury affects the frontomedian cortex - an event-related fmri study on evaluative judgments. *Neuropsychologia*, 48, 185–193.
- Schroeter, M., Ettrich, B., Schwier, C., Scheid, R., Guthke, T., & von Cramon, D. (2007a). Diffuse axonal injury due to traumatic brain injury alters inhibition of imitative response tendencies. *Neuropsychologia*, 45, 3149–3156.
- Schroeter, M., Razka, K., Neumann, J., & von Cramon, D. (2007b). Towards a nosology for frontotemporal lobar degenerations - a meta-analysis involving 267 subjects. *Neuroimage*, 36, 497–510.
- Schroeter, M., Razka, K., Neumann, J., & von Cramon, D. (2008). Neural networks in frontotemporal dementia - a meta-anaysis. *Neurobiology of Aging*, 29, 418–426.
- Schroeter, M., Zysset, S., Kupka, T., Kruggel, F., & Yves von Cramon, D. (2002). Near-infrared spectroscopy can detect brain activity during a color-word matching Stroop task in an event-related design. *Hum Brain Mapp*, 17, 61–71.
- Schroeter, M., Zysset, S., & von Cramon, D. (2004a). Shortening intertrial intervals in event-related cognitive studies with near-infrared spectroscopy. *Neuroimage*, 22, 341–346.

- Schroeter, M., Zysset, S., Wahl, M., & von Cramon, D. (2004b). Prefrontal activation due to Stroop interference increases during development—an event-related fNIRS study. *Neuroimage*, 23, 1317–1325.
- Schultz, W. (2007). Behavioral dopamine signals. *Trends Neurosci*, 30, 203–208.
- Simmons, W. & Martin, A. (2009). The anterior temporal lobes and the functional architecture of semantic memory. *J Int Neuropsych Soc*, 15, 645–649.
- Simon, J. & Rudell, A. (1967). The effect of an irrelevant cue on information processing. *Journal of Applied Psychology*, 51, 300–304.
- Spikman, J., Timmerman, M., Zomeren van, A., & Deelman, B. (1999). Recovery versus retest effects in attention after closed head injury. *J Clin Exp Neuropsychol*, 21, 585–605.
- Stamatakis, E., Wilson, J., Hadley, D., & Wyper, D. (2002). SPECT imaging in head injury interpreted with statistical parametric mapping. *J Nucl Med*, 43, 476–483.
- Stroop, J. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *J Exp Psychol*, 18, 643–662.
- Stuss, D., Ely, P., Hugenholtz, H., Richard, M., LaRochelle, S., Poirier, C., & Bell, I. (1985). Subtle neuropsychological deficits in patients with good recovery after closed head injury. *Neurosurgery*, 17, 41–47.
- Svoboda, E., McKinnon, M., & Levine, B. (2006). The functional anatomy of autobiographical memory: A meta-analysis. *Neuropsychologia*, 44, 2189–2208.
- Talairach, J. & Tournoux, P. (1988). *Co-Planar Stereotaxic atlas of the Human Brain*. Stuttgart: Thieme.
- Teasdale, G. & Jennett, B. (1974). Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet*, 2, 81–84.
- Thulborn, K., Waterton, J., Matthews, P., & Radda, G. (1982). Oxygenation dependence of the transverse relaxation time of water protons in whole blood at high field. *Biochim Biophys Acta*, 714, 265–270.

- Thurman, J., Alverson, C., Browne, D., Dunn, K., Guerrero, J., Johnson, R., Johnson, V., Langlois, J., Pilkey, D., Sniezek, J., & Toal, S. (1999). Traumatic brain injury in the united states: A report to congress. In *Traumatic brain injury in the United States: A report to congress*. U.S. Department of Health and Human Services.
- Tomasello, M., Kruger, A., & Ratner, H. (1993). Cultural learning. *Behav Brain Sci*, 16, 495.
- Trahan, E., Pépin, M., & Hopps, S. (2006). Impaired awareness of deficits and treatment adherence among people with traumatic brain injury or spinal cord injury. *J Head Trauma Rehabil.*, 21, 226–235.
- Tulving, E. (1972). Episodic and semantic memory. In E. Tulving & W. Donaldson (Eds.), *Organization of memory* (pp. 381–403). New York: Academic Press.
- Tulving, E., Ed. (1983). *Elements of episodic memory*. New York: Oxford University Press.
- Visser, M., Embleton, K., Jefferies, E., Parker, G., & Lambon Ralph, M. (2010). The inferior, anterior temporal lobes and semantic memory clarified: Novel evidence from distortion-corrected fmri. *Neuropsychologia*, Epub ahead of print.
- Vogeley, K., Kurthen, M., Falkai, P., & Maier, W. (1999). Essential functions of the human self model are implemented in the prefrontal cortex. *Conscious Cogn*, 8, 343–363.
- Volz, K., Schubotz, R., & von Cramon, D. (2003). Predicting events of varying probability: uncertainty investigated by fmri. *Neuroimage*, 19, 271–280.
- Volz, K., Schubotz, R., & von Cramon, D. (2004). Why am i unsure? internal and external attributions of uncertainty dissociated by fmri. *Neuroimage*, 21, 848–857.
- Walker, M., Ed. (2007). *Oppenheimer's diagnostic neuropathology*. London: Blackwell, 3 edition.
- Wallesch, C. (2002). Frontalhirnsyndrome nach Schädel-Hirn-Trauma. In H. Förstl (Ed.), *Frontalhirn* (pp. 317–319). Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 1 edition.

- Wallesch, C., Curio, N., Galazky, I., Jost, S., & Synowitz, H. (2001a). The neuropsychology of blunt head injury in the early postacute stage: effects of focal lesions and diffuse axonal injury. *J Neurotrauma*, 18, 11–20.
- Wallesch, C., Curio, N., Kutz, S., Jost, S., Bartels, C., & Synowitz, H. (2001b). Outcome after mild-to-moderate blunt head injury: effects of focal lesions and diffuse axonal injury. *Brain Inj*, 15, 401–412.
- Walz, F. (2007). Gesundheit- Sprechstunde: Schädel-Hirn-Trauma. *Gesundheit Sprechstunde*, 14, 22–28.
- Wechsler, D. (1987). *Wechsler Memory Scale-Revised*. New York: Psychological Corporation.
- Wellcome Department of Cognitive Neurology (1999). SPM.
- Wilson, B., Alderman, N., Burges, P., Emslie, H., & Evans, J. (1996). *BADS: Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome*. Bury, St. Edmunds, England: Thames Valley Test Company.
- Wilson, J. (2005). Is there impairment of a specific frontal lobe circuit in head injury? *Acta Neurochir*, 93 (Suppl), 75–77.
- Wood, R. & Williams, C. (2007). Neuropsychological correlates of organic alexithymia. *J Internat Neuropsychol Soc*, 13, 471–479.
- Worsley, K. & Friston, K. (1995). Analysis of fmri time-series revisited-again. *Neuroimage*, 2, 173–181.
- Zarahn, E., Aguirre, G., & d'Eposito, M. (1997). Empirical analyses of bold fmri statistics. i. spatially unsmoothed data collected under null-hypothesis conditions. *Neuroimage*, 5, 179–197.
- Zilles, K. (1990). Cortex. In G. Paxinos (Ed.), *The human nervous system* (pp. 757–802). San Diego: Academic Press.
- Zimmermann, P. & Fimm, B. (1993). *Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP), Version 1.0*. Würselen, Deutschland: Psytest, xxx edition.

-
- Zysset, S., Huber, O., Ferstl, E., & von Cramon, D. (2002). The anterior frontomedian cortex and evaluative judgment: an fMRI study. *Neuroimage*, 15, 983–991.
- Zysset, S., Huber, O., Samson, A., Ferstl, E., & von Cramon, D. (2003). Functional specialization within the anterior medial prefrontal cortex: a functional magnetic resonance imaging study with human subjects. *Neurosci Lett*, 335, 183–186.
- Zysset, S., Muller, K., Lohmann, G., & von Cramon (2001). Color-word matching stroop task: separating interference and response conflict. *Neuroimage*, 13, 29–36.

Tabellenverzeichnis

3.1. Läsionsstudien zur Unterdrückung von Handlungsimitation	19
3.2. Studien mit bildgebenden Verfahren zur Unterdrückung von Handlungsimitation	20
3.3. Studien mit bildgebenden Verfahren zur Interferenzkontrolle	22
3.4. Erläuterungen zu Tabelle 3.3	23
7.1. Charakterisierung der Patienten	52
7.2. Lokalisation der diffusen axonalen Schädigungen	53
8.1. Charakterisierung der Patienten: fMRT	69
8.2. Lokalisation der diffusen axonalen Schädigungen-fMRT	70
8.3. Beispiele der Stimuli bei der Aufgabe zu evaluativem Urteilen	71
8.4. Kortikale Aktivierungen des Kontrastes evaluativ vs. semantisch	76
8.5. Kortikale Aktivierungen des Kontrastes evaluativ vs. semantisch im Gruppenvergleich	77

Abbildungsverzeichnis

1.1. Epidemiologie der Schädel-Hirn-Traumata	6
1.2. Schädigungsmechanismen bei Schädel-Hirn-Traumata	9
1.3. Histologische Korrelate diffuser axonaler Schädigungen	10
1.4. Prädilektionsorte diffuser axonaler Schädigungen	11
1.5. Korrelate der Schädigung in der Magnetresonanztomographie	12
2.1. Funktionelle Regionen des Präfrontalkortex	16
2.2. Zytoarchitektonik nach Brodmann (1909)	17
3.1. Stimuluskarte beim Stroop-Test	21
3.2. Kortikale Aktivierungen beim Stroop-Test und bei der Aufgabe zur Unterdrückung von Handlungsimitation	25
3.3. Kortikale Aktivierungen bei evaluativem Urteilen	27
3.4. Hauptaktivierungen im anterioren medialen Präfrontalkortex und im Prä-cuneus bei evaluativem Urteilen	27
4.1. Ausrichtung der Protonen im Magnetfeld	31
4.2. Longitudinal- und Transversalmagnetisierung	32
4.3. T_1 - und T_2/T_2^* -Relaxation	33
4.4. Schichtwahl mittels des Gradientenfeldes	35
4.5. Ortskodierung durch Frequenz- und Phasenkodiergradienten	36
4.6. Die theoretische hämodynamische Responsefunktion	41
7.1. Aufgabe zur Unterdrückung von Handlungsimitation	54
7.2. Bedingungen bei der Stroop-Interferenz	59
7.3. Absolute Reaktionszeiten	61
7.4. Normalisierte Reaktionszeiten	61
7.5. Fehlerraten	61

- 8.1. Kontrast evaluative versus semantische Bedingung (einzelne Gruppen) . . . 78
- 8.2. Kontrast evaluative versus semantische Bedingung (Gruppenvergleich) . . . 79

**Aspekte der Arbeit wurden publiziert (in Form von Artikeln)
bzw. auf Konferenzen präsentiert:**

1. M. L. Schroeter, B. Ettrich, C. Schwier, R. Scheid, T. Guthke, D.Y. von Cramon:
„Diffuse axonal injury due to traumatic brain injury alters inhibition of imitative response tendencies“
Neuropsychologia 45 (2007): 3149-3156
IF 4.1

2. M. L. Schroeter, B. Ettrich, M. Menz, S. Zysset:
„Traumatic brain injury affects the frontomedian cortex - An event-related fMRI study on evaluative judgments“
Neuropsychologia 48 (2010): 185-193
IF 4.1

3. in Vorbereitung:
B. Ettrich, M. M. Menz, J. Lepsien, S. Zysset, M. L. Schroeter:
„Diffuse axonal injuries due to traumatic brain injury lead to higher compensatory activations in networks for autobiographical memory“

4. B. Ettrich, C. Schwier, R. Scheid, D. Y. von Cramon, M. L. Schroeter:
„Diffuse axonal injury due to traumatic brain injury alters inhibition of imitative response tendencies“
Präsentiert auf der 14. „International Conference on Functional Mapping of the Human Brain“, 15. - 19. Juni 2008, Melbourne, Australien. Erhältlich auf CD-Rom bei NeuroImage.

5. B. Ettrich, C. Schwier, R. Scheid, D. Y. von Cramon, M. L. Schroeter:
„Diffuse axonal injury due to traumatic brain injury alters inhibition of imitative response tendencies“
Präsentiert auf dem Kongreß der DGPPN 2008, 26. - 29. November 2008, Berlin.

Der Nervenarzt 79, Suppl. 4(2008): 383.

6. B. Ettrich, M. M. Menz, R. Scheid, D. Y. von Cramon, S. Zysset, M. L. Schroeter:
„Diffuse axonal injuries due to traumatic brain injury impair frontomedian function“

Präsentiert auf dem Kongreß der DGPPN, 25. - 28. November 2009, Berlin.

Der Nervenarzt (2009): Im Druck.

7. B. Ettrich, M. M. Menz, R. Scheid, D. Y. von Cramon, S. Zysset, M. L. Schroeter:
„Diffuse axonal injuries due to traumatic brain injury impair frontomedian function“

Präsentiert auf dem 8. „Leipzig Research Festival for Life Sciences“, 18. Dezember 2009, Leipzig.

Thiery, J., Beck-Sickingler, A., Arendt, T. (2009): Abstract book.

Bibliographische Beschreibung

Ettrich, Barbara

Beeinträchtigung frontomedianer Funktionen bei Schädel-Hirn-Trauma

Universität Leipzig, Dissertation

106 Seiten, 177 Literaturangaben, 24 Abbildungen, 11 Tabellen

Referat

Schädel-Hirn-Traumata sind die häufigste Ursache von Tod und Behinderung bei jungen Erwachsenen und oftmals ein Grund für Erwerbsunfähigkeit. Deshalb sind das Verständnis der zugrundeliegenden Pathomechanismen und die Entwicklung von Rehabilitationsstrategien von höchster Wichtigkeit. Einer der Hauptschädigungsmechanismen sind diffuse axonale Schädigungen. Diese treten insbesondere in frontalen Hirnregionen auf und führen entsprechend zu einer Beeinträchtigung exekutiver Funktionen und Veränderungen im Verhalten noch Jahre nach dem Ereignis.

Die vorliegende Studie mit Patienten im chronischen Stadium zielte auf eine genauere Charakterisierung frontaler Funktionen nach Schädel-Hirn-Trauma.

In einem ersten behavioralen Experiment wurden zwei Paradigmen eingesetzt, die einerseits mit dem frontolateralen (Stroop-Interferenz-Aufgabe) und andererseits mit dem frontomedianen Kortex (Aufgabe zur Unterdrückung von Handlungsimitation) assoziiert sind. Die Patienten waren spezifisch in der Aufgabe zur Unterdrückung von Handlungsimitation als Hinweis auf eine Alteration des anterioren frontomedianen Kortex beeinträchtigt. Die Defizite waren hierbei eng mit Veränderungen des Verhaltens und der posttraumatischen Amnesie, die das Outcome nach Schädel-Hirn-Trauma vorhersagt, verbunden.

In einem zweiten Experiment mit funktioneller Magnetresonanztomographie wurde die Hypothese einer frontomedianen Dysfunktion mittels eines Paradigmas überprüft, das spezifisch mit der Aktivität in frontomedianen Strukturen assoziiert ist. Hierbei wurden evaluative Urteile mit semantischen Gedächtnisinhalten kontrastiert. Die Ergebnisse bestätigen, dass Patienten nach Schädel-Hirn-Trauma durch persistierende frontomediane Beeinträchtigungen charakterisiert sind und stimmen gut mit der Literatur überein, welche Defizite bei der „Theory of Mind“ und sozialen Kognition, die ebenfalls wesentlich mit dem frontomedianen Kortex verbunden sind, berichtet. Insofern trägt die Studie

zum Verständnis der Pathomechanismen nach Schädel-Hirn-Trauma bei.

Frontomediane Alterationen scheinen wesentlich für die Langzeitfolgen nach Schädel-Hirn-Trauma verantwortlich zu sein. Daher sollten frontomediane Funktionen in der Diagnostik, insbesondere zur Einschätzung der Prognose, und der Rehabilitation eine größere Beachtung finden.

Selbständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren.

Leipzig, den

.....
(Barbara Ettrich)