

2. Stand der Forschung und Entwicklung

2.1 Das „klassische konnektionistische Modell“ der Sprachverarbeitung

Anknüpfend an Brocas (1861,1865) und Wernickes (1874) Arbeiten entwickelte Lichtheim (1885) ein umfassendes Modell der zerebralen Verarbeitung. Dieses „klassische konnektionistische Modell“ (Caplan 1993) postuliert zwei „Sprachzentren“ im Bereich des perisylvischen Kortex der linken Hemisphäre, die durch Bahnsysteme untereinander, sowohl mit den entsprechenden sensorischen und motorischen Projektionsfeldern der Hirnrinde als auch mit einem hypothetischen „Begriffszentrum“ verknüpft sind. Läsionen der beiden Sprachzentren bzw. ihrer zu- oder wegführenden Bahnen sollen ein jeweils charakteristisches Syndrom sprachlicher Auffälligkeiten hervorbringen.

Durch die Entwicklung der kranialen Computertomographie (CT) ergab sich die Möglichkeit, an größeren Patientengruppen die neuroanatomischen Grundlagen erworbener Sprachstörungen intra vitam herauszuarbeiten. Die frühen CT-Arbeiten schienen im Großen und Ganzen die aus vergleichend klinisch-neuropathologischen Studien abgeleiteten Annahmen eines funktionell distinkten anterioren und posterioren perisylvischen Sprachzentrums zu bestätigen (Damasio und Kuljiis 1991). Allerdings fanden Basso und Mitarbeiter (1985) immerhin bei 36 von 207 untersuchten rechtshändigen Patienten mit umschriebener zerebrovaskulären Läsion im Bereich der dominanten Hemisphäre eine vom klassischen Modell der zerebralen Organisation der Sprachverarbeitung abweichende Konstellation vor.

Auch unter Berücksichtigung der sich in der Akutphase des ischämischen Infarkts über die strukturelle Läsion hinaus erstreckenden hämodynamischen bzw. metabolischen Veränderungen bleibt eine Untergruppe von Patienten übrig, die sich nicht in das klassisch-konnektionistische Modell einordnen lässt (Metter et al 1981). Die Abgrenzung zweier funktionell distinkter perisylvischer Sprachzentren der dominanten Hemisphäre vermittelt somit noch kein hinreichendes Bild der funktionell-neuroanatomischen Grundlage der Sprachverarbeitung (de Bleser 1986).

2.2 Die Bedeutung extra-sylvischer Regionen für die Sprachproduktion

Nach Läsionen des mesiofrontalen Kortex der sprachdominanten Hemisphäre wurde eine „Aphasie sine Aphasie“ beobachtet, die sich insbesondere durch eine verminderte Sprachproduktion auszeichnet (von Stockert 1974). Freedman und Mitarbeiter (1984) haben vor diesem Hintergrund angenommen, dass der transkortikal-motorischen Aphasie eine Beeinträchtigung der vom mesiofrontalen Kortex der linken Hemisphäre zur Broca-Region ziehenden Bahnen zugrunde liegt und dass in Abhängigkeit von der topographischen Beziehung der Läsion zu den anterioren Sprachzentren neben der Sprechtriebsstörung zusätzlich sprachsystematische Defizite in Erscheinung treten. Neben einer Beeinträchtigung des Sprachantriebs wurden bei Patienten mit linksseitiger mesiofrontaler Läsion tonisches und klonisches Stottern („acquired stuttering“) beobachtet (Ackermann et al 1996).

Unklar ist, inwieweit auf der Ebene des mesiofrontalen Kortex eine Hemisphärenbetonung sprachlicher Leistungen vorliegt, da sich in der Literatur auch Berichte neurogener Kommunikationsstörungen im Gefolge einer entsprechenden Läsion der nichtsprachdominanten Hemisphäre findet.

Im Rahmen seiner Kritik am Wernicke-Lichtheim-Modell hatte schon Pierre Marie (1906) die Bedeutung subkortikaler Strukturen im Rahmen der Broca-Aphasie hervorgehoben: die unflüssige Sprechweise dieser Patienten, ein integrales Merkmal motorisch-aphasischer Syndrome, soll eine Beeinträchtigung des sprechmotorischen „Apparates“ im Gefolge einer Marklagerschädigung lateral des Linsenkerns widerspiegeln. Darüber hinaus wurden in der Frühzeit der Aphasieforschung sprachsystematische Störungen im Gefolge subkortikaler Schädigungen berichtet (Henschen 1922). Nach Einführung der CT-Technologie konnten systematisch an größeren Patientengruppen Lokalisation und Symptomatologie der „subkortikalen Aphasien“ herausgearbeitet werden. Defizite sprachspezifischer Leistungen wurden vor allem bei Läsionen des Thalamus und Durchblutungsstörungen im Bereich der Basalganglien beobachtet (Wallesch et al 1983, Graff-Radford und Damasio 1984). Auch auf der Ebene dieser subkortikalen Kerngebiete wurde eine funktionelle Lateralität singulärer Fälle einer Kleinhirnschädigung mit Auffälligkeiten im

semantischen (Fiez et al 1992) bzw. syntaktischen Bereich (Silveri et al 1994) dokumentiert. Die subkortikalen Aphasien weisen, in Abhängigkeit von ihrer Lokalisation, eine erhebliche symptomatologische Variabilität auf. Oft lassen sich die berichteten Konstellationen sprachlicher Auffälligkeiten auch nicht ohne weiteres den nach Läsionen des perisylviischen Assoziationskortex zu beobachtenden Syndromen zuordnen (Caplan 1993). Unklar ist darüber hinaus bislang der Pathomechanismus subkortikaler Aphasien. Möglicherweise spiegeln diese Syndrome nicht-linguistische kognitive Einbußen wie z.B. Beeinträchtigungen der Aufmerksamkeitsregulation wider (Cappa und Wallesch 1994) oder resultieren aus hämodynamischen bzw. metabolischen Alterationen benachbarter kortikaler Areale (Weiller et al 1990).

2.3 Wortfindungsstörungen bei Aphasie-Patienten und Sprechfehler bei Gesunden

Aus Untersuchungen von Wortfindungsstörungen und Sprechfehlern erhofft man sich Erkenntnisse über die an der Produktion von Wörtern beteiligten Komponenten und Prozesse. Wortfindungsstörungen bei Aphasie-Patienten sind sehr häufig zu beobachten. Sie gehören zum allgemeinen Krankheitsbild jedes dysphasischen Syndroms und äußern sich in der vorübergehenden oder anhaltenden Nichtverfügbarkeit eines Wortes.

Innerhalb der Aphasieforschung werden vor allem zwei Problemkreise kontrovers diskutiert. Zum einen handelt es sich um das Bestreben, die Vielzahl aphasischer Symptome zu beschreiben, zum anderen um die Explikation der Natur der den Symptomen zugrunde liegenden Defizite.

Beide Fragestellungen stehen demnach in unmittelbarem Zusammenhang. Welcher Art eine Störung ist, kann erst dann benannt werden, wenn Klarheit über die Symptome der jeweiligen Störung besteht. Diese Klarheit scheint nicht erreichbar zu sein. Die wissenschaftliche Auseinandersetzung mit der Störung sprachlicher Fähigkeiten auf den Boden physischer Schädigung des adulten Gehirns hat zu einer Vielzahl von Aphasieklassifikationen geführt (Lesser 1978), die die breite Variation der Symptome erfassen sollen.

Das Festhalten an der Existenz klar abgrenzbarer aphasischer Störungsbilder kann den großen interindividuellen Unterschieden zwischen den einzelnen Patienten eines Aphasietyps nicht Rechnung tragen, d. h. Patienten haben bestimmte Symptome gemeinsam und werden deshalb einer Kategorie zugeordnet, zeigen aber in manchen Leistungen große Unterschiede. Dies kann sogar zu Überlappungen der Störungsbilder führen. Bereits von Kleist berichtet von Mischfällen. Diese Situation deutet darauf hin, dass eine klare Zuordnung von Symptomen und Aphasietypen unmöglich ist. Agrammatismus (Kussmaul 1910) und Paragrammatismus (Kleist 1914) werden in der Literatur häufig als Kernsymptomatik der Broca- und der Wernicke-Aphasie genannt. Da Patienten mit reinem A- bzw. Paragrammatismus eher die Ausnahme als die Regel sind, wurden manche Forscher zu extremen Positionen veranlasst:

... we propose that categories of this sort (clinical categories in general, and agrammatism in particular) serve no useful function and ought to be dispensed with in this (neurolinguistic and cognitive neuropsychical) research. (Badecker und Caramazza 1986, S.277).

Einen anderen Weg beschreiten Wissenschaftler wie Bates, Mac Whinney, (1989). Sie gehen zunächst von einem syndrom-unspezifischen Verhalten aphasischer Sprecher/Hörer aus, um gezielt nach den Kernsymptomen der jeweiligen Aphasieform zu suchen. Auf diese Weise soll zur Explikation der kognitiven Defizite, die Ursache der vielfältigen aphasischen Symptome sind, beigetragen werden.

Lange Zeit dominierten Theorien, die den Aphasietypen zentrale Defizite (Weigl und Bierwisch 1979) zuschreiben. Geradezu klassisch sind das für die Broca-Aphasie angenommene syntaktische Defizit sowie das semantische im Fall der Wernicke-Aphasie. Erkenntnisse der letzten Jahrzehnte führten dazu, die Bedingungen zu fokussieren, unter denen Aphasie-Patienten Schwierigkeiten bei der Verarbeitung sprachlicher Aufgaben haben. Dabei verlagert sich die Aufmerksamkeit von der zentralen Störung einzelner Module wie Syntax und Lexikon auf die an der sprachlichen Informationsverarbeitung beteiligten Prozesse.

Auch Sprachgesunde haben Wortfindungsstörungen. Psycholinguistische Studien zeigen, dass bestimmte Arten von Wortfindungsstörungen bei Aphasie-Patienten

qualitativ mit denen vergleichbar sind, die auch bei Sprachgesunden auftreten. Wortfindungsstörungen in komprimierter Form zeigen, welche Probleme der Sprachgesunde mit seiner Wortsuche haben kann. Wortfindungsprobleme machen sich durch bestimmte Wortsuchprozesse und/oder Versprecher bemerkbar. Ein besonders hervorstechendes Phänomen ist die Tatsache, dass Sprachgesunde von Zeit zu Zeit das Gefühl haben, ihnen „liegt das Wort auf der Zunge“, welches sie nicht äußern können. Dieses so genannte Tip-of-the-tongue- Phänomen (TOT) beinhaltet, dass dem Sprecher sehr wohl die Bedeutung eines abzurufenden Wortes bekannt ist, ihm aber das passende Phonem nicht zugänglich ist. Psycholinguistische Studien haben dieses TOT-Phänomen experimentell hervorgerufen, wobei gezeigt werden konnte, dass Probanden, die ein weniger geläufiges Wort bei Vorgabe der dazugehörigen Definition abrufen sollen, teilweise die Information über Silbenstruktur und Anfangsbuchstaben bewusst ist, sie aber das Zielwort durch den TOT-Zustand nicht hervorbringen können (Brown, McNeill 1988). Diese Tatsache berechtigt zu der Annahme, dass Bedeutung und Ausdruck getrennt voneinander bestehen und widerlegt auf diese Weise das Zeichenmodell von de Saussure (1910), das besagt, dass Inhalt, Bedeutung und Ausdruck eines Zeichens durch Assoziation unlösbar miteinander verbunden seien.

2.4 Instabilität des sprachlichen Verhaltens

Shallice (1988) stellt bei der Betrachtung des Symptomenkomplexes Dyslexie fest, dass kritische Variablen, die sich auf den Prozess des Lesens auswirken, bislang wenig berücksichtigt wurden. Ob ein Wort gelesen werden kann, hängt auch von der Natur des Wortes ab. Seiner Auffassung nach deutet das auf eine Prozessesstörung hin. Ein zentrales Defizit sollte mit einer stabilen Unfähigkeit beim Zugriff auf ein Wort einhergehen. Wird der Zugriff jedoch durch bestimmte Faktoren begünstigt oder gehemmt, kann eine zentrale Störung des jeweiligen sprachlichen Moduls ausgeschlossen werden.

Ein weiteres Beispiel für die Instabilität sprachlicher Leistungen ist die Tatsache, dass Broca-Aphasiepatienten in der Spontansprache zum Telegrammstil tendieren und in gelenkten Äußerungskontexten durchaus zum Gebrauch von Funktionswörtern und Flexionsformen fähig sind. In Grammatikalitätsbeurteilungen sind vor allem Agrammatiker für Verletzungen grammatischer Regularitäten sensibel

(DeBleser und Luzzatti 1994; Guyard, Duval-Gombert und Le Bot 1990). Ähnlich wie Shallice schließen die Autoren auf eine Prozessualisierungsstörung und nehmen von einem zentralen syntaktischen Defizit Abstand:

... it seems fair to conclude that many aspects of grammatical knowledge are retained in agrammatic Broca's aphasia. The well-known symptoms that these patients display in their expressive language and in some respective tasks must reflect deficits in the processes that utilize this knowledge (Wulfeck und Bates 1991, S.259).

Auch diese Untersuchungen verdeutlichen, dass Fehlerkategorien nicht homogen und die Elemente der geschlossenen Klasse (die Anzahl der Elemente der geschlossenen Klasse ist im Lexikon der jeweiligen Sprache festgelegt) nicht im gleichem Ausmaß störanfällig sind (Bayer, DeBleser und Dronsek 1978).

Aphasische Symptome verändern sich in Abhängigkeit von strukturellen Besonderheiten der Einzelsprache. Sprachvergleichende Studien aphasischer Phänomene gaben ebenfalls Anlass dazu, die Ursachen aphasischer Symptome neu zu überdenken. Untersuchungen des sprachlichen Verhaltens aphasischer Sprecher in stärker flektierenden Sprachen zeigten (Grodzinsky, 1984), dass Theorien, die dem Broca-Aphasiepatient eine zentrale Störung der Elemente der geschlossenen Klasse (syntaktisches Defizit) zuschrieben, nicht länger haltbar waren. Broca-Aphasiepatienten können für Flexionsmorpheme sensibel bleiben und zu Substitutionsfehlern neigen, wenn das Auslassen von Flexionsmorphemen aufgrund der Struktur der Sprache nicht möglich ist.

2.5 Selektive Störungen des Benennens

Hier und Mohr (1977) stellen als Patienten einen 28jährigen LKW-Fahrer mit einer flüssigen Aphasie (nach Hier und Mohr eine Wernicke-Aphasie) vor, der durch schwere mündliche Benennungsstörungen auffiel; ganz anders sah es mit seinen Leistungen im schriftlichen Benennen aus. Was die Produktion komplexerer Äußerungen anging, so war seine mündliche Sprachproduktion relativ unauffällig, aber gekennzeichnet durch semantische Paraphasien und Wortfindungsstörungen. Eine schriftliche Produktion komplexerer Äußerungen war ihm nicht möglich.

Über gleichartige Dissoziationen berichten Bub und Kertesz (1982), Ellis, Miller und Sin (1983) und Blanken (1990). Dabei steht stets das unterschiedliche Leistungsniveau im mündlichen und schriftliche Benennen im Vordergrund, gekoppelt dann allerdings mit weiteren individuellen Leistungseinbrüchen.

Caramazza und Hillis (1990) berichten über zwei Patienten, die zwar mündlich benennen konnten, dabei aber – und tendenziell auch beim Vorlesen – gehäuft semantische Paraphasien bzw. semantisch relationierte oder motivierbare Fehler produzierten. Hingegen waren weder für das auditive Sprachverständnis noch das Lesesinnverständnis semantische Fehler zu belegen.

Wie lassen sich solche (rein mündlichen) semantischen Paraphasien erklären ? Wenn man mit Caramazza und Hillis hier den üblichen Sprachproduktionsvorstellungen folgt, dann werden beim mündlichen Benennen zunächst einmal (lexikalisch-) semantische Konzepte aktiviert (das semantische bzw. konzeptuelle System muss – bei Voraussetzung einer unitaristischen Sichtweise – intakt sein, da in anderen Modalitäten keinerlei semantische Fehlleistungen auftraten). Kommt es auf der Basis einer solchen Aktivierung – wahrscheinlich stets eines ganzen Feldes von semantisch verwandten Konzepten – zu einer Aktivierung eines hoch-favorisierten Konzepts A, das selektiv oder lokal gestört ist, so können sich semantisch verwandte Konzepte B und C im Rahmen der prämotorisch-artikulatorischen Weiterverarbeitung durchsetzen, und es kommt zu den besagten semantisch relationierten Fehlleistungen.

2.6 Klinische Beobachtung von Aphasien bei Patienten mit Thalamusblutung

Insgesamt werden von Mohr (1975) 5 Patienten vorgestellt beschrieben mit der Diagnose Blutung im linken Thalamus und zum besseren Verständnis der experimentiellen Daten wie folgt beschrieben:

- Patient 1, 72 Jahre, weibl., Rechtshänder , die plötzlich am Arbeitsplatz ungewöhnliche Dinge murmelt, niemals einen Satz beendet. Bei der klinischen Aufnahme spricht sie flüssig und sagt unverständliche Worte. Im CCT ausgedehnte Blutung im linken Thalamus bis zur Insula.

- Patient 2 , 74 Jahre, männl., Hypertonie und Diabetes mellitus bekannt, seit 5 Monaten zunehmende Vergesslichkeit und Verwirrung. Die Sprache ist flüssig, jedoch eine unverständliche Mischung aus Italienisch und Englisch. Im CCT hypertensive Blutung im ant. und caud. Thalamus links, im mittleren Putamen mit leichter Ventrikeldilatation.
- Patient 3, 57 Jahre, männl., Hypertonie bekannt, plötzlich Sprachbeeinträchtigung, wenig verständliche Worte vermischt mit unverständlichen Phrasen. Nominale Sprachstörung, benennt Krawatte, Knopf, Hemd, verfehlt Gürtel, Schuh, Spange. Dysarthrie, zeitlich und örtlich orientiert, versteht, was gesprochen wird. In der Autopsie Nachweis einer frischen Thalamusblutung links, inklusiv med. dors., lat. Post. Und ventr. post. Nucleus.
- Patient 4, 26 Jahre, männl., Leukämie, eingewiesen aufgrund einer Prednisolonbehandlung, keine neurologischen Defizite. Nach 6 Tagen plötzlich Erbrechen und undeutliche Sprache, einige Stunden später stuporös, keine Sprachtests möglich. In der Autopsie hämorrhagische Blutung im linken Thalamus und den angrenzenden Strukturen.
- Patient 5, 46 Jahre, männl., Hypertonie, morgens aufgewacht mit rechtsseitiger Schwäche und undeutlicher Sprache, kann lesen und buchstabieren. Autopsie mit hämorrhagischer Blutung im linken Thalamus mit Aussparung der posterioren Nuclei.

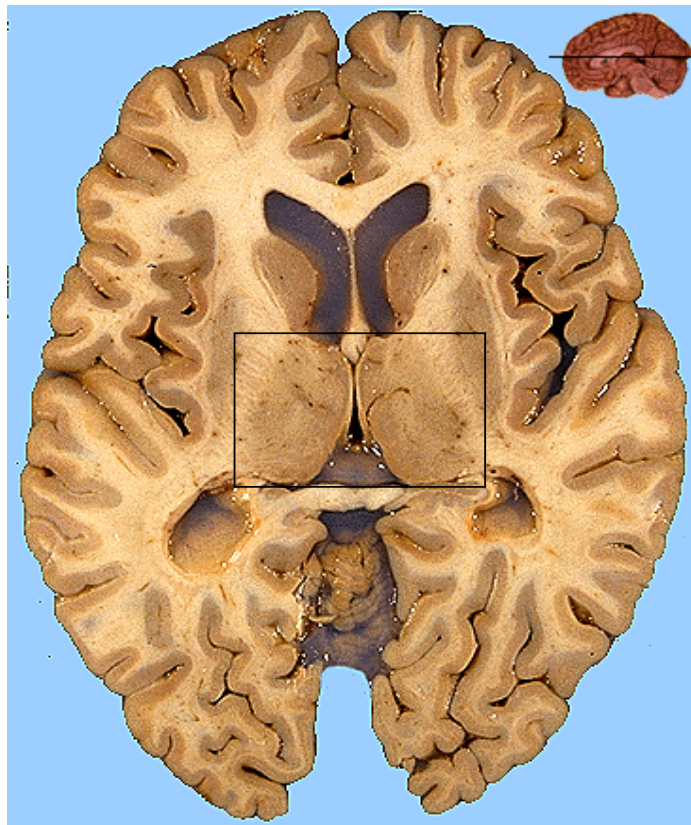
Allen geschilderten Fällen ist gemein, dass sie signifikante Sprachstörungen entwickelten, bei denen vor allem die Sprechfunktionen und das Benennen gestört waren, während Sprachverständnis und andere Formen sprachlicher Äußerung weit gehend erhalten blieben.

2.7 Anatomie

Der ca. 4 cm lange eiförmige Thalamus, gekennzeichnet durch den schwarzen Rahmen Abb.1, besteht zum größten Teil aus grauer Substanz, d. h. aus Ansammlungen von Nervenzellen, die aufgrund ihrer Gestalt und ihrer Verbindungen als Kerngebiete zusammengefasst werden. Diese Kerngebiete sind durch weiße Substanz, d. h. durch Faserbahnen gegen die Umgebung und gegeneinander abgegrenzt.

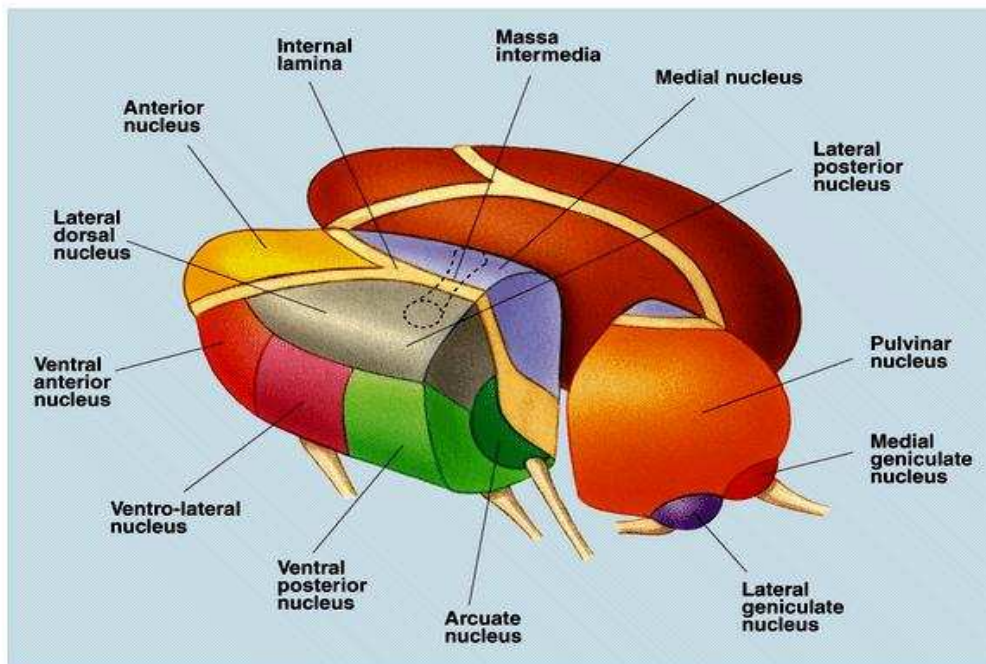
Abb. 1

Der gekennzeichnete Ausschnitt zeigt den eiförmigen Thalamus



(aus „Atlas der Anatomie des Menschen“ ; Robert M. H. McMinn)

Abb.2

► **Nuclei of the Thalamus**

(Bild aus „Thalamus Nuclei“; Jakob L. Dreisen, Ph. D.)

Gegen die Umgebung werden die Oberseite des Thalamus und die freie Oberfläche seines okzipital gelegenen Anteils, des Pulvinar, von einer dünnen Lage weißer Substanz, dem Stratum zonale, bedeckt.

Das Pulvinar und die unter dem Begriff Metathalamus zusammengefassten Kerngebiete des Nucleus corporis geniculatus lateralis und des Nucleus corporis geniculatus medialis bilden die Nuclei posteriores thalami.

Die Nuclei posteriores thalami haben ein unterschiedliches phylogenetisches Alter. Während die Kerngebiete des Metathalamus schon bei den Insektivoren gut erkennbar sind, gilt dies keineswegs für das Pulvinar. Das Pulvinar hat erst in der Primatenreihe und dort auch erst bei den höheren Primaten bis zum Menschen eine deutliche Differenzierung und Vergrößerung erfahren. Beim Menschen nimmt es ca. 30% des Thalamusvolumen ein.

Das Pulvinar besteht aus vier Teilen, einem lateralen, medialen, caudalen und oralen Kernanteil. Der Nucleus pulvinaris lateralis liegt dorsal vom Nucleus corporis

geniculati lateralis und medial von der Lamina medullaris externa. Der Nucleus pulvinaris medialis schließt sich unmittelbar kaudal an den Nucleus medialis thalami an. Er ist der größte der vier Pulvinarabschnitte und erreicht den kaudalen Pol des Thalamus. Der Nucleus pulvinaris inferior liegt am weitesten basal, schiebt sich rostral etwas unter den Nucleus ventrocaudalis thalami und reicht kaudal bis über die Corpora geniculata. Der Nucleus pulvinaris oralis ist zwischen Nucleus intralamellaris thalami und den kaudalen Teil des Nucleus ventrocaudalis thalami eingebettet.

Alle vier Teile des Pulvinars enthalten eine vergleichbare Nervenzellpopulation, sie besteht zur einen Hälfte aus ca. 15-40 μm großen, zur anderen Hälfte aus kleineren, ca. 10-20 μm messenden Perikarya.

Subkortikale Afferenzen zum Nucleus pulvinaris lateralis kommen aus den oberen Schichten des Colliculus cranialis und den Schichten 3-6 des Nucleus corporis geniculatus lateralis. Aus dem okzipitalen- und aus Teilen des temporalen Kortex gelangen Afferenzen zum Nucleus pulvinaris lateralis.

2.8 Die technischen Grundlagen der funktionellen Magnetresonanztomographie

Die Entwicklung der Magnetresonanztomographie hat der Medizin in einem unerwartet kurzen Zeitraum neue Perspektiven eröffnet. Von den ersten schemenhaften Bildern, die Lauterbur 1973 vorstellte, bis zu den hochaufgelösten Bildern wie sie heute zur Verfügung stehen, sind gerade 25 Jahre vergangen (Lauterbur 1980). Seit 1980 steht die Technik für die Anwendung am Menschen bereit.

In ihren Anfängen war die MRT durch das niedrige Signal-Rausch-Verhältnis, die aufwendige Apparatur und die Komplexität der zur Bildgebung benötigten Instrumente sowie durch die hohen Kosten in ihrer Anwendbarkeit weltweit auf einige wenige wissenschaftliche Einrichtungen beschränkt.

Durch den Einsatz supraleitender Hochfeldmagneten, der Gradientenentwicklung und der Verbreitung leistungsfähiger Rechner zu immer niedrigeren Kosten etablierte sich diese neue Technologie. Mit der Entwicklung schnellerer und stärkerer Gradientensysteme waren die Grundlagen für schnelle Gradientenechosequenzen geschaffen (Evans et al 1987; Weiss et al 1987). Eine weitere Verbesserung der zeitlichen und örtlichen Auflösung erfuhr die Magnetresonanztomographie durch die Arbeiten von Mansfield. Im Jahr 1991 stellte dieser eine neue, zeitsparende Methode der Signalauslesung in Form des Echo-Planar-Imaging (EPI) vor (Mansfield 1991). Mit EPI-fähigen MR-Systemen lassen sich komplette Bildakquisitionen nach einer einzigen Hochfrequenzanregung auslesen. Durch dieses Verfahren ist eine zeitliche Auflösung in einem Bereich von 100 ms möglich geworden. Die starken Gradientensysteme ermöglichen zusätzlich die Bildakquisition mit sehr kurzen TE-Zeiten. Dies hat eine vorteilhafte Auswirkung auf die Bildqualität in der MRT. Dephasierungen durch Flussphänomene oder Suszeptibilitätsunterschiede fallen dadurch nicht mehr so stark ins Gewicht.

Die beschriebenen technischen Fortschritte sind die Grundlage für die zunehmende Verbreitung der MRT. Neben der größeren Freiheit in der Wahl der Schnittebenen und des besseren Weichteilkontrasts gewinnt die MRT gegenüber den übrigen Schnittbildverfahren an Bedeutung, da sie neben der Darstellung der Anatomie bzw. der pathologischen Anatomie zunehmend funktionelle Aussagen machen kann. Als Beispiel soll hier insbesondere auf die funktionelle Bildgebung des Neurokraniums durch die Darstellung intracerebraler Diffusions- und Perfusionsverhältnisse hingewiesen werden (Edelmann et al 1990; LeBihan 1991; Moseley et al 1992; Warach et al 1993).

2.9 Physikalische und neurophysiologische Grundlagen der funktionellen Magnetresonanztomographie

Ogawa veröffentlichte 1992 seine Beobachtungen über das unterschiedliche Signalverhalten von oxygeniertem und desoxygeniertem Hämoglobin. Die Feststellung, dass desoxygeniertes Hämoglobin im Gegensatz zum

diamagnetischen Oxyhämoglobin paramagnetische Eigenschaften aufweist, war die Grundlage des später postulierten *BOLD*-Effekts (*Blood Oxygenation Level Dependent*).

Das Gehirn benötigt eine ausreichende Zufuhr von Sauerstoff und Glucose. Die Regulation der lokalen Durchblutung findet in sehr engen Grenzen statt.

Bei einer Erhöhung des neuronalen Aktivitätszustandes kommt es durch die Vermittlung lokal wirksamer Faktoren zu einer deutlichen Zunahme der lokalen Durchblutung. Die Natur dieser neurovaskulären Koppelung ist gegenwärtig noch Gegenstand der wissenschaftlichen Diskussion. Tatsächlich steigt die lokale Durchblutung überproportional zur Zunahme des lokalen O₂ und Glucosebedarfs an (Ingvar 1965). Folge davon ist ein relativer Anstieg des oxygenierten Hämoglobins in den kapillarvenösen Gefäßen sowie ein Absinken der Konzentration desoxygenierten Hämoglobins. Die daraus resultierende Abnahme der Suszeptibilitätsdifferenzen zwischen Blut und dem umliegendem Hirngewebe bewirkt eine geringere Dephasierung in den gemessenen Volumenelementen.

In T₂*- und T₂ gewichteten MR-Sequenzen führt dies zu einer Zunahme der Signalintensität. Zwischen dem Anteil desoxygenierten Hämoglobins und der Signalintensität besteht eine inverse Korrelation (Ogawa et al 1992). In der Regel werden bei 1,5 Tesla Feldstärke maximale Signalintensitätsunterschiede von 5-8% zwischen oxy- und desoxygeniertem Hämoglobin beobachtet. Die bereits angesprochenen schnellen Gradientenechosequenzen, die besonders sensibel auf Suszeptibilitätsunterschiede ansprechen, erlauben eine ausreichend hohe zeitliche Auflösung, um die dynamische Untersuchung cerebraler Durchblutungsänderungen bei funktioneller Aktivierung zu ermöglichen. Die Zuordnung der anatomischen Lokalisation eloquenter Areale erfolgt über eine statistische Auswertung dynamischer, T₂* gewichteter Gradientenechosequenzen. Während der Messung führen die Patienten Aktivitäten durch, die zu einer lokalen Durchblutungsänderung im aktivierten kortikalen Areal führen. Um die statistische Auswertung der Untersuchung zu ermöglichen, wechseln Phasen der Ruhe und Phasen der Aktivierung in unregelmäßigen Abständen. Die vorgegebenen Aufgaben, die zur neuronalen Aktivierung führen, werden „Paradigma“ genannt. Das primäre

motorische Handareal lässt sich zum Beispiel durch unregelmäßige Fingerbewegungen aktivieren.

Zur Darstellung der motorischen und sensorischen Sprachzentren hat sich das "silent speech" Paradigma bewährt. Hier werden Patienten aufgefordert, Aufgaben durchzuführen, die Hirnareale, in denen Sprache generiert wird, aktivieren, ohne tatsächlich zu sprechen.

2.10 Die wissenschaftliche Bedeutung der funktionellen MRT

In den frühen 90er Jahren wurden statistische Konzepte entwickelt, um den BOLD Effekt für die funktionelle Bildgebung nutzbar zu machen. Die mögliche Bedeutung der funktionellen Magnetresonanztomographie für die Neurowissenschaften und für die Kartierung eloquenter Hirnareale wurde sehr schnell erkannt (Ogawa 1993). Die Schwerpunkte der wissenschaftlichen Arbeit lagen in den vergangenen Jahren in der Weiterentwicklung und Verbesserung der Methode. Hier hat die fMRT vor allen Dingen von der Verfügbarkeit stärkerer Gradientensysteme und der damit verbundenen höheren zeitlichen und örtlichen Auflösung profitiert. Aus den Erfahrungen am 3 Tesla Scanner in Magdeburg wissen wir aber, dass Feldstärken jenseits von 3 Tesla zum Teil bereits zu schmerzhaften Muskelkontraktionen führen. Ein weiterer Nachteil der hohen Feldstärken ist die steile Ansteuerung der Gradientenspulen, die regelmäßig lautes Knallen erzeugt, welches die Probanden und Patienten erschreckt.

Die höhere zeitliche und örtliche Auflösung führte zur Weiterentwicklung, die sich vom klassischen "box car" Paradigma hin zu "event related"- oder "single event"-Paradigmen vollzogen hat. Bei einem "box car" Paradigma wechseln Phasen der Ruhe und Phasen der Aktivität in regelmäßigen Abständen. Dieses Muster der Aktivierung wird bei Systemen mit einer niedrigen zeitlichen Auflösung zur Erleichterung der statistischen Auswertung gewählt. Es hat den Nachteil, dass die regelmäßige Anordnung mit regelmäßigen Biosignalen wie Atmung zur Interferenz mit der lokalen Durchblutung führt. Auf diese Weise entstehen Pseudoaktivierungen an beliebigen Stellen in den Aufnahmen, die kaum von echten Anregungen unterschieden werden können.

Bei stärkeren Gradientensystemen ist die zeitliche Auflösung so hoch, dass eine ausreichende Anzahl von Einzelbildern für den statistisch signifikanten Nachweis nach einer einzelnen Aktivierung akquiriert werden können. Diesen Ansatz nennt man "single event"-Paradigma. Des Weiteren finden sich eine Reihe jüngerer Publikationen zu verschiedenen Möglichkeiten der statistischen Auswertung von fMRT Untersuchungen (Ardekani 1998; Petersson 1998; Biswal und Ulmer 1999; Skudlarski et al 1999; Mitra 1999; Müller et al 2005).

Die funktionelle MRT hat eine weite Verbreitung in den Neurowissenschaften gefunden und konnte schon bald nach ihrer Beschreibung entscheidende Beiträge für die neurowissenschaftliche Grundlagenforschung leisten (Engel et al 1994; Hammeke et al 1994; Boecker et al 1994; Rao et al 1995; Cuenod 1995; Binder et al 1996; Cohen et al 1997; Engel et al 1997; Phillips 1997; Kim et al 1997; Reppas et al 1997; Fulbright et al 1998; Samuel et al 1998; Goldstein 1998; Mattay et al 1998; Sobel et al 1998; Epstein 1998).

In einer Reihe klinischer Studien wurde das diagnostische Potential der fMRT zu den unterschiedlichsten Fragestellungen in diesem Bereich untersucht (Stoeter 1995; Bookheimer 1996; Aichner et al 1996; Kuzniecky 1997; Siegal et al 1997; Knopp et al 1997; Drevets 1998). Weitere Arbeitsgruppen verfolgten Ansätze, um fMRT Studien in der Therapieplanung einer breiteren klinischen Anwendung zuzuführen. Im Vordergrund der wissenschaftlichen Arbeit standen hier vor allem methodische Vergleiche mit der PET, MEG und dem WADA-Test zum einen, sowie die Validierung der Methode durch intraoperative, kortikale Stimulation zum anderen. Ziel dieser Untersuchungen war die Evaluierung des möglichen Einsatzes der fMRT in der Therapieplanung (Binder et al 1996/1997; Yetkin et al 1998; Benson et al 1999).

2.11 Beschreibung der Elektrostimulation

Eine Möglichkeit zur Lokalisation von Sprache im Gehirn hat sich aus der stereotaktischen Operation bei der Behandlung des Parkinson-Syndroms ergeben.

Ein Teil der Operationsmethoden, wie Läsion durch Koagulation, hat wichtige Erkenntnisse für die Physiologie und Pathophysiologie der Sprachverarbeitung gebracht.

Nach der erstmaligen Anwendung des Stereotaktischen Prinzips am Menschen durch den Neurologen Ernst Spiegel und den Neurochirurgen Henry Wycis (1947) waren die technischen Voraussetzungen für wesentlich weniger gefährliche und erheblich effektvollere Eingriffe gegeben. Folgerichtig haben Spiegel und Wycis ab 1949 stereotaktische Eingriffe beim Parkinson-Syndrom durchgeführt.

Die wesentlichen Anstöße zur Wahl von Thalamuskernen für die Kupierung von Parkinson-Symptomen stammen von Hassler und Riechert. Der positive Effekt von Rindenexzisionen der Area 4 gamma und 6 sollte durch Ausschaltung der pathologischen Einflüsse auf diese Rindengebiete in den zur Rinde projizierenden Thalamuskernen erfolgen. Hassler (1959) trennte die Projektionen dergestalt, dass die hinteren Anteile der oralen Ventralkerne des Thalamus zur Area 4 gamma und die vorderen Ventrooralkerne zur Area 6 ziehen. Daraus wurde gefolgert, dass auch eine getrennte Beeinflussung von Tremor und Rigor möglich sein müsse. Die theoretischen Vorstellungen wurden von Hassler und Riechert 1952 in die Praxis überführt und lösten innerhalb weniger Jahre das Pallidum als Zielpunkt für die Läsionsbehandlung beim Parkinson-Syndrom ab.

Für den Zugang zum Pallidum benutzen die meisten Autoren den frontalen oder präzentralen Weg. Guiot geht entsprechend der Konstruktion seines Stereotaxiegeräts von okzipital ein (Guiot 1960). Wichtigste und zu schonende Struktur der Umgebung ist die innere Kapsel. Sehr sorgfältige Stimmulationsuntersuchungen sind daher nötig. Die Stimmulationen ergeben bei niederen Frequenzen eine Dämpfung des vorhandenen Tremors oder seine Ersetzung durch den Reizrhythmus, oft auch die Richtungsänderung der Bewegungen. Reize zwischen 35 und 50 Hz pflegen den Tremor zu unterdrücken. Übersteigt die Stimulation 50 Hz, so wird die Sprache des Patienten gebremst oder unterbrochen.

Als Alternative zu diesen strukturellen Verletzungen die nicht zu dauerhaften Effekten führten, wurde seit Ende der 80er Jahren durch stereotaktische Eingriffe versucht, den Tremor durch chronische Reizung mit Hilfe von in den Thalamus implantierten Elektroden „funktionell“ zu behandeln. Dieses Verfahren basiert auf der bei fast jeder stereotaktischen Thalamotomie zu machenden Beobachtung, dass der Tremor bei Reizungen des Zielgebietes vorübergehend unterdrückt wurde. Erste ermutigende Ergebnisse mit dauerhaft implantierten Elektroden wurden 1989 von der Arbeitsgruppe Benabid aus Grenoble berichtet (Benabid et al 1989) . Als Nebenwirkungen wurden Kribbelgefühle sowie Sprachstörungen während der Stimulation mitgeteilt. Diese gingen nach Ausschalten der Elektroden prompt zurück, gleichzeitig traf jedoch das Tremorsyndrom wieder, mitunter verstärkt, in Erscheinung.

Durch die Integration von Schnittbildverfahren (Computertomographie und Kernspintomographie) in die stereotaktische Planung wurde die Genauigkeit und Sicherheit für die Patienten deutlich erhöht. Stereotaktische Operationen werden heute im Rahmen von Hirnbiopsien, als rahmenlose Stereotaxie (Neuronavigation) für die Planung neurochirurgischer kranieller und spinaler Operationen, als Strahlenchirurgie und in der Behandlung von Bewegungsstörungen durchgeführt.

Die elektrische Thalamusstimulation ahmt die positiven Effekte der chirurgischen Thalamotomie nach, hat jedoch den Vorteil, dass bei der OP kein Hirngewebe zerstört wird und die Implantation der Stimulationselektrode rückgängig gemacht werden kann.

Die Deep Brain Stimulation (DBS) erlaubt die exakte elektrische Anregung der spezifischen tiefen Gehirnstrukturen mittels kleiner eingepflanzter Elektroden. Angeschlossen an einen Impulsgenerator (IPG), der in einer Hauttasche unterhalb dem Schlüsselbein implantiert wird, können subkortikale Hirnregionen gereizt werden. Es werden elektrische Impulse verwendet, um Gehirnsignale zu unterdrücken.

Die DBS umfasst eine dünne Elektrode, eine Verlängerung und einen implantierbaren Impulsgenerator (IPG). Die Elektrode besteht aus vier isolierten Kontakten, die im Gehirn implantiert werden und mit der Verlängerung wiederum an den IPG angeschlossen werden. Der IPG besteht aus einem kleinen, versiegelten Metallgehäuse mit Batterie und dem elektronischen Stimulationssystem ähnlich einem Herzschrittmacher. Die Programmierung erfolgt mit Hilfe eines Computers, der über einen auf die Haut aufgelegten Programmierkopf mit dem IPG kommuniziert. Mit einem speziellen Magneten kann der IPG ausgeschaltet werden.

Der Patient ist während dieser Operation wach, damit er dem Neurochirurgen und Psychologen Fragen beantworten kann und die Wirksamkeit der Tremorsteuerung für den Patienten während der Operation geprüft werden kann.