Universität Trier
Fachbereich I: Psychobiologie

Interindividuelle Variabilität von Makro- und Mikrostruktur des Corpus callosum:

Determinanten und funktionelle Relevanz

Dissertation zur Erlangung der
naturwissenschaftlichen Doktorwürde
des Fachbereichs I der Universität Trier

vorgelegt von

Dipl.-Psych. René Westerhausen

begutachtet von
Prof. Dr. Werner Wittling
PD Dr. Elisabeth Schweiger

Trier, im März 2006

Die vorliegende Arbeit wurde am Zentrum für Neuropsychologische Forschung (ZNF) durchgeführt. Die Finanzierung erfolgte mit Mitteln des Forschungszentrums und der Stiftung für Neuro- und Psychobiologische Forschung.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mich bei der Durchführung und Fertigstellung dieser Arbeit unterstützt haben.

Allen voran bei Herrn Prof. Dr. Werner Wittling und Frau PD Dr. Elisabeth Schweiger für Förderung, Unterstützung und Betreuung des Projektes. Zudem bei Frank Kreuder für seinen Einsatz bei der Optimierung der verwendeten MRT-Messsequenzen sowie Prof. Kenneth Hugdahl für die freundliche Bereitstellung des *Bergen Dichotic Listening*. Mein Dank gilt darüber hinaus Dr. Wolfgang Woerner, der mich bei der Lösung statistischer und experimenteller Fragen unterstützt hat und zudem in vielen anregenden Diskussionen zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen hat.

Mein ganz besonderer Dank gilt Christine M. Smit und René J. Huster, die mir, wenn immer es nötig war, mit Rat und Tat zur Seite standen. Schließlich möchte ich mich bei Marie C. Henke und Esther Hilterscheid bedanken, die mir bei Datenerhebung und -auswertung assistiert haben, sowie bei Astrid Kronbergs, Marie-Luise Mechias, Sonja Römer, Michaela Schwarz und Dirk Süßmuth für das Korrekturlesen des Textes.

Trier, im März 2006 René Westerhausen

Inhaltsverzeichnis

Abstract **1**

1 Einleitung und Überblick **3**

2 Struktur und Funktion des Corpus callosum **6**

2.1 Die Neuroanatomie des Corpus callosum *7*

2.1.1 Makroanatomische Organisation des Corpus callosum und deren Implikationen 7
2.1.2 Mikroanatomische Organisation des Corpus callosum und deren Implikationen 13
2.1.3 Die neuronalen Effekte callosaler Übertragung 18

2.2 Interindividuelle Variabilität im Aufbau des Corpus callosum *20*

2.2.1 Genetische Determination und der Einfluss von Umweltfaktoren 23
2.2.2 Gehirngröße und der Aufbau des Corpus callosum 25
2.2.3 Entwicklung des Corpus callosum im Lebensverlauf 27
2.2.4 Geschlechtsdimorphismus des Corpus callosum 29
2.2.5 Händigkeit und das Corpus callosum 34
2.2.6 Anatomische Asymmetrien der Großhirnhemisphären und das Corpus callosum 41
2.2.7 Interhemisphärischer Austausch, funktionelle Asymmetrien und das Corpus callosum 44
2.2.8 Zusammenfassung 80

3 Die Methode der Diffusions-Tensor-Bildgebung **82**

3.1 Diffusion und Molekularbewegung *82*

3.2 Die Messungen der Diffusion mit der Magnet-Resonanz-Tomografie *86*

3.2.1 Abriss der Magnet-Resonanz-Tomografie 86
3.2.2 Diffusionsgewichtete und Diffusions-Tensor MRT 96
3.2.3 Parametrisierung der Diffusion 102
3.2.4 Interpretation von DTI-Parametern in Fasersträngen der weißen Substanz 111

4 Empirische Arbeiten **117**

4.1 Studie 1: Händigkeit und Geschlecht in Relation zur Makro- und Mikrostruktur des Corpus callosum *118*

4.1.1 Einleitung 118
4.1.2 Fragestellung und Operationalisierung 119
4.1.3 Material und Methoden 120
4.1.4 Resultate 127
4.1.5 Diskussion 129
4.1.6 Zusammenfassung und Ausblick 134
4.1.7 Anhang 135

4.2 Studie 2: Zusammenhang der funktionellen Asymmetrie mit der Struktur des Corpus callosum: am Beispiel der Sprachlateralisierung 137

4.2.1 Einleitung 137
4.2.2 Fragestellung und Operationalisierung 140
4.2.3 Material und Methoden 140
4.2.4 Resultate 147
4.2.5 Diskussion 149
4.2.6 Zusammenfassung und Ausblick 152
4.2.7 Anhang 154

4.3 Studie 3: Interhemisphärische Transferzeit bei visueller Stimulation: Bedeutung struktureller Variabilität des Corpus callosum 157

4.3.1 Einleitung 157
4.3.2 Fragestellung und Operationalisierung 158
4.3.3 Material und Methoden 159
4.3.4 Resultate 169
4.3.5 Diskussion 171
4.3.6 Zusammenfassung und Ausblick 175
4.3.7 Anhang 176

4.4 Studie 4: Interhemisphärischer Transfer akustischer Informationen und die strukturelle Variabilität des Corpus callosum 178

4.4.1 Einleitung 178
4.4.2 Fragestellung und Operationalisierung 179
4.4.3 Material und Methoden 179
4.4.4 Resultate 186
4.4.5 Diskussion 190
4.4.6 Zusammenfassung und Ausblick 197
4.4.7 Anhang 198

Literaturverzeichnis 201

Abkürzungsverzeichnis 244

Abstract

Das Corpus callosum spielt, als die größte interhemisphärische Verbindung, eine entscheidende Rolle bei der Integration und der Koordination von Verarbeitungsprozessen der beiden Großhirnhemisphären. Daher lässt sich fragen, ob die erhebliche interindividuelle anatomische Variabilität, die für Aufbau, Größe und Form des Corpus callosum zu finden ist, auch eine funktionelle Relevanz besitzt. Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es daher, mögliche Determinanten und Korrelate dieser Variabilität zu bestimmen und funktionelle Folgen der interindividuellen Unterschiede zu untersuchen.

Um die callosale Variabilität umfassend zu charakterisieren, wurde diese auf makro- und mikrostruktureller Ebene betrachtet. Der dabei verfolgte methodische Ansatz ging also über die traditionell makroanatomische Vermessung des Corpus callosum hinaus. So wurde zusätzlich, als Ergänzung zur Größenbestimmung auf mediansagittalen Bildern einer herkömmlichen morphologischen Magnet-Resonanz-Tomografie (MRT), die so genannte Diffusions-Tensor-Bildgebung (DTI) zur Analyse des Corpus callosum eingesetzt. Diese moderne MRT-Technik ermöglicht es, über die Erfassung und Beschreibung der Diffusion von Wassermolekülen im Gehirngewebe, Aussagen über den mikrostrukturellen Aufbau des Corpus callosum abzuleiten.

In vier empirischen Arbeiten ist das Corpus callosum von insgesamt mehr als 140 Probanden vermessen worden. In Studie 1 wurde der Effekt von Geschlecht und Händigkeit auf die Variabilität des Corpus callosum untersucht, da von beiden Faktoren bekannt ist, dass sie mit Unterschieden in der funktionellen Organisation des Gehirns assoziiert sind. Dabei konnte bei Männern im Vergleich zu Frauen bzw. bei Rechts- im Vergleich zu Linkshändern eine größere mediansagittale Schnittfläche gefunden werden. Zudem sprechen die Unterschiede in den gemessenen Diffusionsparametern für eine höhere Dichte von Gewebekomponenten, wie Axone und Oligodendroglia, im Corpus callosum von Männern und Linkshändern. Aufgrund dieser

Ergebnisse kann somit indirekt geschlossen werden, dass Differenzen in der funktionellen cerebralen Organisation mit Unterschieden im Corpus callosum assoziiert sind.

Direkte Befunde hierzu liefert Studie 2. Hier konnte ein eigenständiger Einfluss der funktionellen Asymmetrie der Großhirnhemisphären auf den Aufbau des Corpus callosum nachgewiesen werden. Am Beispiel der Sprachproduktion wurde gezeigt, dass eine Zunahme der Asymmetrie von aufgabenbezogener Gehirnaktivität (gemessen mit funktioneller MRT) mit einem stärkeren Vorhandensein von Diffusionshindernissen assoziiert ist. Dies kann als Anzeichen einer dichteren Packung oder stärkeren Myelinisierung der callosalen Axone interpretiert werden.

In den Studien 3 und 4 wurden schließlich deutliche Hinweise auf die Bedeutung der interindividuellen callosalen Variabilität für den Informationsaustausch zwischen den Großhirnhemisphären gefunden. Die Transferzeit, gemessen als interhemisphärische Latenzunterschiede in der ereigniskorrelierten Gehirnaktivität nach lateralisierter visueller Stimulation, korrelierte negativ mit der Stärke der Diffusion im posterioren Corpus callosum (Studie 3). Zudem konnte unter Verwendung der Methode der dichotischen Stimulation demonstriert werden, dass die Qualität des interhemisphärischen Transfers auditiver Informationen substanziell von der Größe und vom mikrostrukturellen Aufbau des Corpus callosum abhängig ist (Studie 4). Auch spricht die Analyse der Diffusionsparameter für eine bedeutsame Rolle der mikrostrukturellen callosalen Variabilität bei der aufmerksamkeitsabhängigen („*top-down*“) Verarbeitung sensorischer Informationen.

In den vier bearbeiteten Fragestellungen konnten somit gezeigt werden, dass nicht nur die Schädigung des Corpus callosum, sondern auch dessen natürlich auftretende interindividuelle Variabilität eine funktionelle Relevanz besitzt. Vor allem die Betrachtung der mikrostrukturellen Eigenschaften hat sich dabei als erfolgreich und nützlich erwiesen. Zukünftige Studien zur Erforschung von Struktur-Funktions-Zusammenhängen im Corpus callosum, sollten daher immer versuchen, makrostrukturelle Größenmaße um DTI-Parameter zu ergänzen, um so eine umfassende Beurteilung des Corpus callosum zu erhalten.

1 Einleitung und Überblick

„*This broad nerve cable [the Corpus callosum] and lesser bridges connect the two halves of the mammalian brain. If the connections are cut, the organism functions quite well but behaves much as though it had two brains*" (Roger W. Sperry, 1964, S.42)

Die beiden Großhirnhemisphären sind über Axone miteinander verbunden, die gebündelt in dicken Fasersträngen den interhemisphärischen Spalt überbrücken. Das weitaus größte und sicherlich wichtigste dieser Bündel ist das so genannte *Corpus callosum* (oder auch Balken), dem aufgrund seiner Lage und seines Aufbaus eine bedeutende Rolle bei der Integration und der Koordination von Verarbeitungsprozessen der beiden Hemisphären zugeschrieben werden kann. So konnte in einer Reihe von experimentellen Untersuchungen an Tieren (zum Überblick siehe Berlucchi, 1990) und am Menschen (z. B. Gazzaniga, 2000; Trevarthen, 1990) demonstriert werden, dass die neurochirurgische Durchtrennung des Corpus callosum zu einer funktionellen Separierung beider Hemisphären führt. Jede der getrennten Hemisphären verhält sich hiernach so, als würde sie keine Informationen über die kognitiven Prozesse und das sensorische Erleben der jeweils anderen Hemisphäre bekommen. Jede der Gehirnhälften scheint ihre eigenen Wahrnehmungs-, Lern- und Gedächtniserfahrungen zu machen (z. B. Gazzaniga, 2000, 2005; Sperry, 1962, 1964; Sperry, Gazzaniga und Bogen, 1969).

Betracht man diese und andere Befunde zu den Folgen einer Schädigung des Corpus callosum, so erscheint es sinnvoll zu vermuten, dass auch die teils erhebliche natürlich auftretende interindividuelle Variabilität eine funktionelle Bedeutung besitzt. In diese Richtung interpretieren einige Autoren die Größen-

unterschiede im Corpus callosum, die in Abhängigkeit von Geschlecht und Händigkeit gelegentlich berichtet werden. Da allgemein angenommen wird, dass sich Männer und Frauen bzw. Links- und Rechtshänder auch hinsichtlich des Ausprägungsgrades der funktionellen Großhirnhemisphären unterscheiden, wird häufig der Schluss gezogen, dass letzteres auch mit Unterschiedenen im Corpus callosum zusammenhängt (z. B. Dorion, Capron und Duyme, 2001; Galaburda, Rosen und Sherman, 1990; Witelson, 1989). Neben diesen indirekten Hinweisen finden sich in der Literatur bisher auch einige Studien, die nach einem direkten Zusammenhang zwischen callosaler Struktur und Gehirnfunktionen bei gesunden Probanden gesucht haben. Hierbei wurden zumeist mittels der Magnet-Resonanz-Tomografie (MRT) Schichtaufnahmen erstellt, um auf einer mediansagittalen Ansicht des Gehirns, das Corpus callosum in seiner Größe oder Form zu vermessen. Die resultierenden Messwerte wurden schließlich zu funktionellen Maßen in Beziehung gesetzt, die z. B. in experimentalpsychologischen Untersuchungen gewonnen wurden (z. B. J. M. Clarke und Zaidel, 1994; Yazgan, Wexler, Kinsbourne, Peterson und Leckman, 1995).

Auch wenn dieser Ansatz einige interessante Zusammenhänge zwischen Struktur und Funktion des Corpus callosum aufdecken konnte, gibt es berechtigte Zweifel daran, dass diese rein makrostrukturelle Vermessung alle funktionell relevanten Merkmale der Struktur hinreichend erfasst (vgl. z. B. J. M. Clarke und Zaidel, 1994; R. J. Smith, 2005). So sprechen bisherige Befunde dafür, dass wichtige mikrostrukturelle Charakteristika, wie Anzahl und Durchmesser der Axone oder der Grad der Myelinisierung nur unzureichend in den makrostrukturellen Maßen abgebildet werden (Aboitiz, Scheibel, Fisher und Zaidel, 1992a; La Mantia und Rakic, 1990b). Zur umfassenden Beurteilung des Corpus callosum erscheint es somit erforderlich, die Größenmessung um eine mikrostrukturelle Betrachtungsebene zu ergänzen. Am lebenden Gehirn ist dies jedoch erst in den letzten Jahren durch die Einführung moderner Methoden der MRT ermöglicht worden. Diese Techniken werden nun langsam von der klinischen Anwendung in die kognitive neurowissenschaftliche Forschung übernommen. Die viel versprechendste und daher am häufigsten eingesetzte dieser Methoden ist die Diffusions-Tensor-Bildgebung (DTI, „*diffusion tensor imaging*“). Dieses Verfahren erlaubt es indirekt, über die Messung der Diffusion von Wassermolekülen, auch mikroarchitektonische Merkmale des Gehirns zu quantifizieren (Le Bihan et al., 2001; Melhem et al., 2002; Pierpaoli,

Jezzard, Basser, Barnett und DiChiro, 1996). Erste Erfolge verweisen dabei bereits deutlich auf den Nutzen, den der Einsatz der DTI in den kognitiven Neurowissenschaften bringen kann (Le Bihan, 2003; Madden et al., 2004; Moseley, Bammer und Illes, 2002).

Die vorliegende Arbeit ist in drei weitere Kapitel unterteilt. Wobei Kapitel 2 der Darstellung von Struktur und Funktion des Corpus callosum gewidmet ist. Neben dem zuerst beschriebenen allgemeinen Aufbau, wird vor allem die interindividuelle Variabilität des Corpus callosum analysiert. Häufig diskutierte Einflussgrößen und Korrelate callosaler Variabilität (wie Gehirngröße, Geschlecht, Händigkeit) werden hierbei vor dem Hintergrund neuer Forschungsergebnisse einer kritischen Bewertung unterzogen. Zudem wird ein Überblick über die Konsequenzen von makro- und mikrostruktureller Variabilität für die Kommunikation zwischen den Hemisphären gegeben.

Wie oben angedeutet liegt das Ziel der hier vorgestellten Arbeit in der systematischen Untersuchung von Korrelaten und Folgen der interindividuellen Variabilität des Corpus callosum. Durch die Kombination von morphologischer MRT und moderner DTI geht der hierbei verfolgte Ansatz über die klassische makrostrukturelle Vermessung des Corpus callosum hinaus. Da die DTI jedoch, als eine relativ neue MRT-Technik, erst wenig geläufig ist, ist mit Kapitel 3 eine einführende Darstellung dieser Methode in die Arbeit aufgenommen worden. Hier werden die wichtigsten Grundlagen zum Verständnis von Aufnahme, Auswertung und Parametrisierung von DTI-Sequenzen dargestellt. Zudem werden Möglichkeiten und Grenzen der Interpretation der erhaltenen Diffusionsparameter diskutiert.

Schließlich folgt in Kapitel 4 die Darstellung der empirischen Arbeiten dieser Dissertation. Makro- und mikrostrukturelle Variationen im Aufbau des Corpus callosum werden hier zu den Faktoren Geschlecht, Händigkeit (Studie 1, Kapitel 4.1) und Sprachlateralisierung (Studie 2, Kapitel 4.2) in Beziehung gesetzt. Zudem wird die Relevanz callosaler Variabilität für Geschwindigkeit und Qualität der interhemisphärischen Übertragung untersucht (Studie 3 und 4, Kapitel 4.3 bzw. 4.4).

2 Struktur und Funktion des Corpus callosum

Das Mark des Endhirns (*Telencephalon*) bildet die so genannte weiße Substanz, die aus einer Vielzahl von Faserbahnen aufgebaut ist, welche die Felder der darüber liegenden Großhirnrinde (*Cortex cerebri*) untereinander oder mit anderen Regionen des zentralen Nervensystems verbinden. Traditionell werden diese Faserbündel anhand der Gestalt der Verbindung in *Projektions*-, *Assoziations*-, und *Kommissurenbahnen* unterteilt (Brodal, 1981; Jellison et al., 2004; Kretschmann und Weinrich, 1991).

Die Projektionsbahnen verbinden Rindengebiete mit tiefer gelegenen nicht zum Endhirn zählenden Gebieten wie Hirnstamm, Kleinhirn, oder Rückenmark, wobei sowohl kortikofugale (efferente) als auch kortikopetale (afferente) Verbindungen zu dieser Gruppe gezählt werden. Der Tractus corticospinalis oder thalamokortikale Verbindungen der Sinnessysteme zählen zu diesen Bahnen.

Die Assoziationsbahnen verbinden die Kortexareale innerhalb der gleichen Großhirnhemisphäre miteinander. Beispiele für solche Fasersträne sind das Cingulum, der superiore longitudinale (arcuate) Fasciculus oder der Fasciculus uncinate.

Als *Kommissuren* (lat. commissura) werden im Allgemeinen Verbindungen zwischen korrespondierenden Regionen beider Körperhälften bezeichnet. Bezogen auf das Endhirn sind dies also Faserbahnen, welche die Rindengebiete beider Großhirnhemisphären miteinander verbinden. Es können drei anatomisch abgrenzbare Strukturen voneinander unterschieden werden: die Commissura anteriore (oder auch Commissura rostralis genannt), die Commissura fornicis (auch Commissura hippocampi) und das Corpus callosum (auch commissura magna cerebri). Weitere Kommissurenbahnen sind die Commissura posterior, die Commissura habenularum und die Massa intermedia, diese stellen allerdings keine

Kommissuren des Endhirns dar. Vielmehr verbinden sie Strukturen des Zwischen- und Mittelhirns miteinander (Brodal, 1981; Kretschmann und Weinrich, 1991).

Das Augenmerk des folgenden einführenden Kapitels gilt dem Corpus callosum, dem als weitaus größte der drei Endhirnkommissuren eine hervorragende Rolle bei der funktionellen Integration beider Großhirnhemisphären zugeschrieben werden kann. In Abschnitt 2.1 soll hierbei zunächst ein Überblick der bisherigen Forschung zum makro- und mikrostrukturellen Aufbau des Corpus callosum gegeben werden. Dabei geht es insbesondere um die Darstellung der allgemeinen Anatomie dieser Struktur und die aus ihr resultierenden Implikationen für die funktionelle Betrachtung des Corpus callosum. Auch sollen mögliche Konsequenzen für die weitere Erforschung des Corpus callosum abgeleitet werden. Darüber hinaus geht es in Abschnitt 2.2 um die interindividuelle Variabilität dieser Struktur im gesunden Gehirn. Hier soll eine Zusammenfassung bisheriger Erkenntnisse zu Determinanten und Korrelaten makro- und mikrostruktureller callosaler Variabilität gegeben werden. Auch soll die funktionelle Bedeutung dieser interindividuellen Unterschiede im Aufbau des Corpus callosum betrachtet werden.

2.1 Die Neuroanatomie des Corpus callosum

Die folgende Diskussion der Literatur zum prototypischen neuroanatomischen Aufbau des Corpus callosum soll in drei Schritten erfolgen: zuerst erfolgt eine Darstellung der makroanatomischen Organisation, dann eine Betrachtung des mikroanatomischen Aufbaus und schließlich eine Diskussion der neuronalen Effekte callosaler Axone.

2.1.1 Makroanatomische Organisation des Corpus callosum und deren Implikationen

Auf einem Medianschnitt des Gehirns ist das Corpus callosum recht gut an seiner charakteristischen Gestalt zu erkennen (Abbildung 2-1). Dem morphologi-

schen Erscheinungsbild folgend kann die Gesamtstruktur in mehrere Unterbereiche eingeteilt werden. Der anteriore Bereich wird als *Genu* (lat. Knie), der mittlere als *Truncus* (lat. Stamm, Rumpf) und der posteriore Bereich als *Splenium* (lat. Wulst) bezeichnet. Die Bezeichnung *Isthmus* (lat. Engpass) kennzeichnet die verengte Stelle im anterioren Bereich des Splenium. Die Bezeichnung *Rostrum* (lat. Schnabel) steht für den nach innen gebogenen vorderen Ausläufer des Genu.

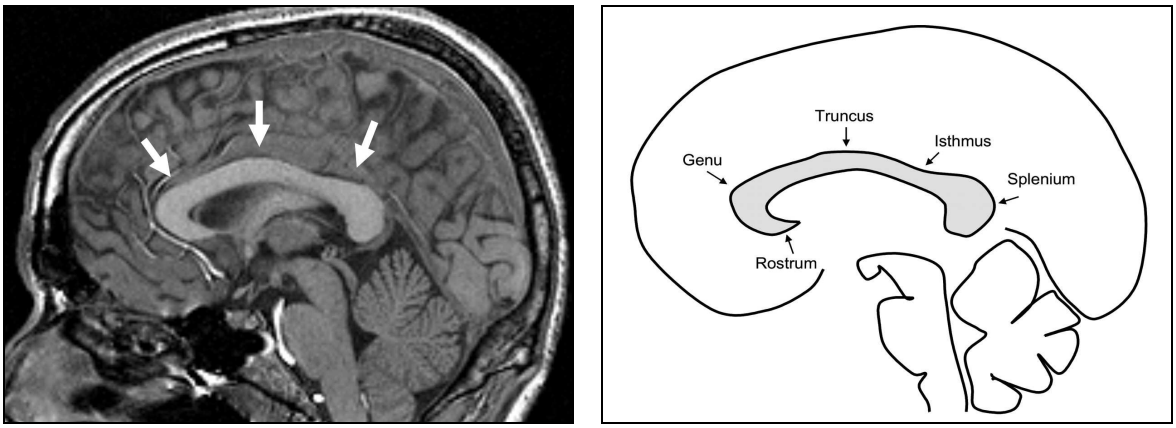

Abbildung 2-1: Mediansagittale Ansicht eines T_1-gewichteten MRT-Datensatzes (linkes Bild) sowie eine schematische Darstellung des Gehirns (rechtes Bild). Das Corpus callosum besitzt auf einem Medianschnitt eine charakteristische Form, die anhand ihrer makrostrukturellen Erscheinung in Subregionen unterteilt werden kann (siehe Beschriftung rechts).

2.1.1.1 Struktureller Aufbau des Corpus callosum als Basis einer funktionellen Topografie

Auch wenn das Corpus callosum häufig als zweidimensionale Schnittfläche auf mediansagittalen Ansichten des Gehirns beschrieben und vermessen wird, handelt es sich als Faserstrang um eine dreidimensionale Struktur, deren Axone in fast alle Rindenareale des Endhirns ziehen (Abbildung 2-2). Die weitaus meisten Axone verbinden hierbei reziprok Regionen homotoper Kortexareale, d. h. sie ziehen symmetrisch zu homologen Arealen der kontralateralen Hemisphäre. Aber es existieren auch ausgeprägte heterotope callosale Verbindungen (S. Clarke, 2003; M. L. Schwartz und Goldman-Rakic, 1982). Diese heterotopen Projektionen ziehen dabei vor allem zu jenen kontralateralen Rindenarealen, zu denen auch ipsilateral intrahemisphärische Verbindungen bestehen (Hedreen und Yin, 1981).

Abhängig von der betrachteten Rindenregion schwankt die Dichte der callosalen Verbindungen. So scheinen, vor allem bei Primaten, die assoziativen Rindenfelder stärker ausgeprägte interhemisphärische Verbindungen zu besitzen als primäre und sekundäre sensorische Rindenareale (Pandya und Seltzer, 1986). In den primären und sekundären motorischen, somatosensorischen und visuellen Arealen sind zudem callosale Projektionen für Rindenareale, welche die vertikale Körpermittellinie bzw. den vertikalen visuellen Meridian repräsentieren weitaus zahlreicher (Innocenti und Bressoud, 2003; Pandya und Seltzer, 1986). Diesen Axonen wird daher eine besondere Rolle bei der sensorischen Integration der Sinneseindrücke („*midline fusion*“) aus den Körperhälften und den visuellen Halbfeldern zugeschrieben (Aboitiz, Ide und Olivares, 2003; Aboitiz und Montiel, 2003; Houzel, Carvalho und Lent, 2002; Saint-Amour, Leporé, Lassonde und Guillemot, 2004).

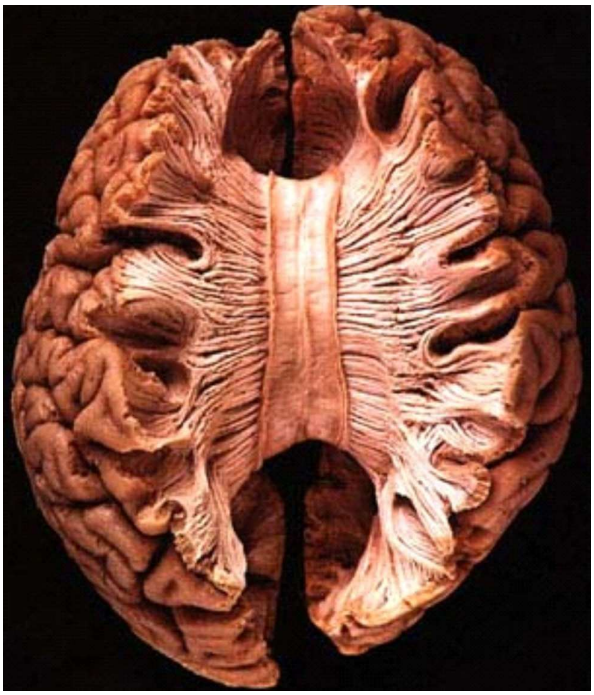

Abbildung 2-2: Das Anatomische Präparat eines Gehirns bei dem mediale Anteile beider Hemisphären entfernt wurden. Deutlich zu erkennen sind die kommissuralen Faserbündel, die fächerförmig, aus weiten Bereichen der Großhirnrinde kommend, im Corpus callosum zusammenlaufen. Abbildung entnommen von der Iowa „*virtual hospital*“ Homepage (*http://www.vh.org/*).

Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass das Corpus callosum topografisch aufgebaut ist, wobei die Axone nach ihrem kortikalen Ursprungsort geordnet durch das Corpus callosum ziehen (Abe et al., 2004; S. Clarke, 2003; DeLacoste, Kirkpatrick und Ross, 1985; Huang et al., 2005; Pandya, Karol und Heilbronn, 1971; Pandya und Seltzer, 1986). Nervenfasern im Genu verbinden wechselseitig die

medialen und lateralen Rindenareale des frontalen Kortexes (über den so genannten Forceps minor), während über das Rostrum orbitofrontale Gebiete miteinander verbunden werden. Fasern im anterioren und posterioren Truncus verbinden vor allem weite Kortexareale von prä- aber auch postzentralen Gebieten. Verbindungen zwischen den temporalen Rindenfeldern verlaufen durch weiter posterior gelegene Abschnitte des Corpus callosum (vor allem durch Isthmus und Splenium), während Areale des Hinterhauptlappens ausschließlich durch das Splenium miteinander verbunden sind (über den Forceps major).

Eine besondere Bedeutung bekommt diese anatomische Topografie, vor dem Hintergrund der Tatsache, dass die, über das Corpus callosum verbundenen Areale, für unterschiedliche Funktionen spezialisiert sind. Somit repräsentiert die anatomische Topografie gewissermaßen auch eine „funktionelle“ Organisation („*functional channels*“, sensu Banich, 1995). Eine Bestätigung hierfür liefern Studien an Patienten, bei denen es durch neurochirurgische Eingriffe (z. B. zur Behandlung der Epilepsie) oder durch pathologische Prozesse zu partiellen Läsionen des Corpus callosum gekommen ist (Sidtis und Gazzaniga, 1983). Die hierbei resultierenden Störungen der interhemisphärischen Kommunikation, wurden in einer großen Anzahl von Studien untersucht. Wobei zumeist dasselbe experimentalpsychologische Grundprinzip verwendet wurde: einer Hemisphäre werden Stimuli präsentiert, während die jeweils andere hierauf reagieren soll. Eine verzögerte oder ausbleibende Reaktion sowie übermäßige Fehler indizieren hierbei eine beeinträchtigte Übertragung (Gazzaniga, 2000; Sperry, 1964; Sperry et al., 1969; Trevarthen, 1990).

In derart gestalteten Untersuchungen zeigte sich unter anderem, dass die Übertragung von somatonsensorischer Information erwartungsgemäß nach Läsionen des mittleren und des posterioren Truncus beeinträchtigt ist (Bentin, Sahar und Moscovitch, 1984; Fabri et al., 2005; Fabri et al., 2001; Jeeves und Silver, 1988; Risse, Gates, Lund, Maxwell und Rubens, 1989). Während Störungen des motorischen Transfers nach Schädigungen im posterioren Genu und anterioren Truncus auftreten (Caillé, Sauerwein, Schiavetto, Villemure und Lassonde, 2005). Der Transfer von auditorischer Information aus der rechten in die linke Hemisphäre, scheint vor allem von Läsionen im Isthmus und im anterioren Splenium betroffen zu sein (Pollmann, Maertens, von Cramon, Lepsien und Hugdahl, 2002; S. P. Springer

und Gazzaniga, 1975; Sugishita et al., 1995). Schließlich ist der visuelle Transfer abhängig von der Unversehrtheit der Spleniumregion (z. B. Corballis, Corballis und Fabri, 2004; Gazzaniga und Freedman, 1973; Risse et al., 1989; Tassinari, Aglioti, Pallini, Berlucchi und Rossi, 1994).

Die beobachtbaren selektiven Beeinträchtigungen durch partielle Läsionen zeigen somit, dass der anatomische Aufbau die Grundlage für eine modalitätsspezifische Topografie des Corpus callosum darstellt. Darüber hinaus ist denkbar, dass nicht nur für die Übertragung von sensorischen Informationen, sondern auch für die interhemisphärische Integration und Koordination höhere Verarbeitungsschritte, eine topografische Organisation vorherrscht (Cook, 1984, 1986; Hellige, 1993).

2.1.1.2 Implikationen für die Erforschung des Corpus callosum

Wie im vorausgehenden Abschnitt dargestellt, geht die anatomische Organisation des Corpus callosum mit einer funktionellen Topografie einher: umschriebene Abschnitte innerhalb der Struktur verbinden Endhirnrindenareale, die mit speziellen Hirnfunktionen assoziiert sind. Vor diesem Hintergrund erscheint es erstrebenswert, verschiedene Subregionen innerhalb des Corpus callosum zu differenzieren, um so in funktionsspezifischen Subbereichen nach Gruppenunterschieden oder Zusammenhängen mit Leistungsmaßen suchen zu können.

Betrachtet man jedoch den Medianschnitt (vgl. Abbildung 2-1), so wird schnell deutlich, dass eine eindeutige anatomische Abgrenzung verschiedener Subregionen nicht möglich ist. In der Literatur wurde daher eine Reihe von Vorgehensweisen zur Lösung dieses Problems diskutiert. Die am weitaus häufigsten gewählte Methode ist eine operationale Definition von Subregionen. Dabei wird durch eine a priori festgelegte Operation, die mediansagittale Schnittfläche relativ zu einer anatomischen Referenz in verschiedene Subregionen unterteilt (Dorion et al., 2001). Als Referenz dient beispielsweise eine gerade Linie („*Straight-line*“-Methode), die aus der Verbindung vom anterioren mit dem posterioren callosalen Ende gebildet wird (z. B. L. S. Allen, Richey, Chai und Gorski, 1991; Jäncke, Staiger, Schlaug, Huang und Steinmetz, 1997; Witelson, 1985, 1989). Wie in Abbildung 2-3 dargestellt, erfolgt die Unterteilung schließlich senkrecht zu dieser Referenzlinie, indem diese, bezogen auf ihre Gesamtlänge, in Hälften, Drittel oder Fünftel unterteilt wird.

Neben dieser „*Straight-line*“-Methode sind eine Reihe weiterer operationaler Unterteilungsschemata entwickelt worden (Bogenlinienmethode, siehe z. B. L. S. Allen et al., 1991; Unterteilung auf Basis des geometrischen Schwerpunktes des Corpus callosum, siehe z. B. S. Clarke, Kraftsik, van der Loos und Innocenti, 1989), die allerdings zu unterschiedlichen Definitionen von zumeist identisch bezeichneten Subregionen führen (L. S. Allen et al., 1991; Bishop und Wahlsten, 1997; Dorion et al., 2001). Dies erschwert den Vergleich der Ergebnisse verschiedener Studien, da nicht ausgeschlossen werden kann, dass die verwendete Unterteilungsmethode einen substanziellen Einfluss z. B. auf den Ausgang von Gruppenvergleiche haben kann.

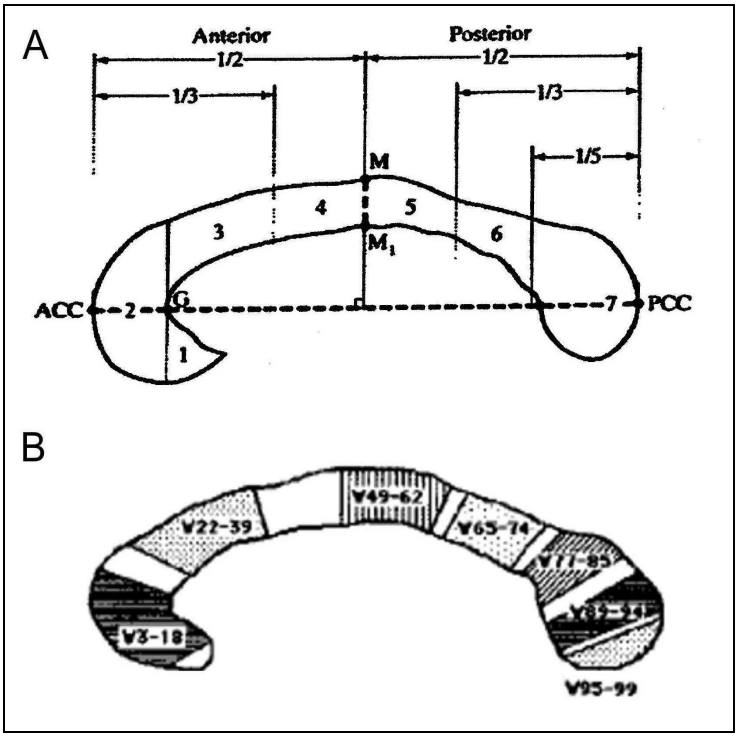

Abbildung 2-3 illustriert verschiedene Methoden zur Unterteilung der mediansagittalen Schnittfläche des Corpus callosum in Subregionen. (A) operationale Definition nach der so genannten „Straight-line“-Methode (Abbildung modifiziert aus Witelson, 1989, S. 805); Die Zahlen repräsentieren die verschiedenen Subregionen (1 = Rostrum; 2/3 = Genu; 4/5 = Truncus; 6 = Isthmus; 7 = Splenium); ACC und PCC stehen für anterioren bzw. posterioren Pol des Corpus callosum; (B) statistisch-faktorenanalytische Definition (Abbildung aus Denenberg et al., 1991, S. 128); W1 bis W99 stehen für die 99 Unterabschnitte des Corpus callosum, die zu sieben größeren Abschnitten (schraffierte Flächen) zusammengefasst wurden. Weiße Bereiche sind Unterabschnitte, die keinem der Faktoren zugeordnet werden konnten.

Darüber hinaus ist schwer abzuschätzen, inwieweit diese, letztlich willkürlichen Schemata, zu einer Unterteilung führen, welche die funktionelle Topografie des Corpus callosum hinlänglich abbildet. Alternativ wurden daher auch Verfahren vorgeschlagen, die eine statistische Unterteilung auf Basis der empirisch beobachtbaren Variabilität des Corpus callosum anstreben. Denenberg et al. (1991) unterteilten die Gesamtfläche in 99 kleine Unterabschnitte und werteten diese faktorenanalytisch aus. Dies erbrachte sieben Faktoren (Abbildung 2-3), auf denen

vor allem benachbarte Abschnitte des Corpus callosum hohe Ladungen zeigten. Diese Faktoren wurden als Subregionen interpretiert und in weiteren Studien teilweise erfolgreich repliziert (Cowell, Kertesz und Denenberg, 1993; Hines, Chiu, McAdams, Bentler und Lipcamon, 1992; M. Peters et al., 2002). Das Berechnen der Faktorenstruktur an einer Stichprobe, um innerhalb dieser Stichprobe Vergleiche zwischen Subgruppen (z. B. Männern und Frauen) durchzuführen, verletzt allerdings die gebotene Trennung zwischen unabhängiger und abhängiger Variable. Daher wäre es sinnvoll, in einer Normierungsstudie eine repräsentative Faktorenstruktur zu generieren, auf die zukünftige Studien zurückgreifen können.

2.1.2 Mikroanatomische Organisation des Corpus callosum und deren Implikationen

Die Dichte der Axone innerhalb des Corpus callosum beträgt beim Menschen etwa 300.000 bis 400.000 Axone pro mm², wobei es Unterschiede zwischen den Subregionen gibt (Aboitiz et al., 1992a; Tomasch, 1954). So scheint die Axondichte im Genu höher zu sein als im Splenium (Highley et al., 1999; Tomasch, 1954), was mit einer stärkeren Myelinisierung und einem höheren mittleren Axondurchmesser in den posterioren Regionen erklärt werden kann. Geht man von einer durchschnittlichen mediansagittalen Fläche von etwa 650 mm² aus (siehe Tabelle 2-2, Kapitel 2.2), so lässt sich eine Gesamtzahl von 200 bis 260 Millionen transcallosalen Axonen errechnen. Da die Großhirnrinde etwa 20 bis 30 Milliarden Nervenzellen besitzt, ergibt sich hieraus, dass nur etwa ein Prozent dieser Zellen callosale Axone oder Axonkolaterale besitzen (Sultan und Gräber, 2003). Cook (1986) stellte jedoch heraus, dass nicht die einzelnen Neurone von Bedeutung sind, sondern vielmehr die modularen, funktionellen Einheiten des Kortex (Kolumnen; „*cortical columns*“), welche jeweils aus einer größeren Anzahl von Neuronen bestehen. Für eine reziproke Verbindung dieser funktionellen Einheiten würde die Anzahl der callosalen Axone ausreichen.

2.1.2.1 Mikrostruktureller Aufbau und interhemisphärische Übertragungsgeschwindigkeit

Zwischen den Axonen finden sich vereinzelt Zellkörper von Oligodendrozyten, deren Fortsätze die Myelinumscheidung der Axone bilden, Astrozyten (ihre Fortsätze separieren Gruppen von Axonen zu Faserbündeln) und Mikrogliazellen (A. Peters und Sethares, 2002). Betrachtet man einen Querschnitt durch das Corpus callosum unter dem Mikroskop (vgl. Abbildung 2-4), so zeigt sich eine hohe Variabilität der Axone in Form, Gesamtdurchmesser, Innenradius und Myelinisierungsgrad.

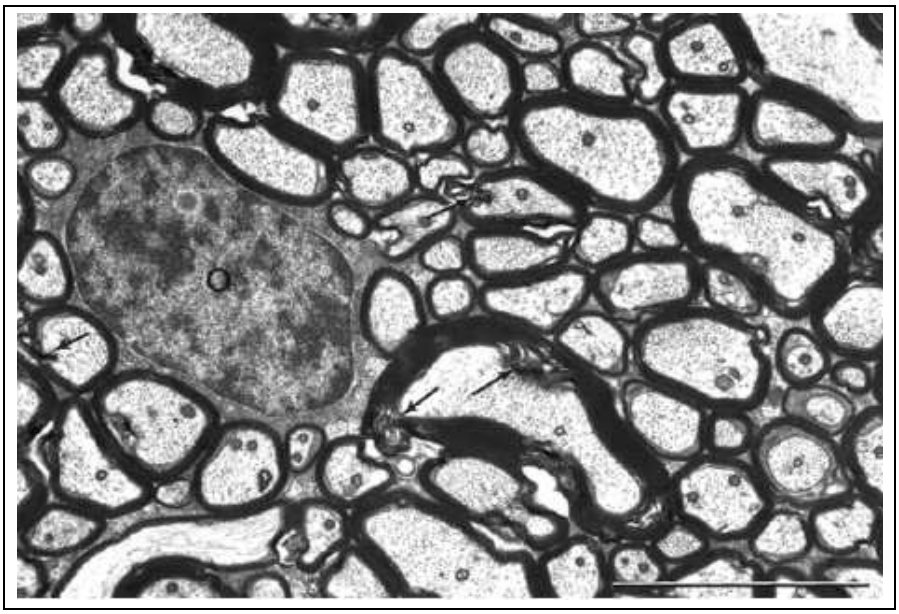

Abbildung 2-4: Dargestellt ist ein mikroskopisch vergrößerter Querschnitt (Maßstab am unteren Bildrand entsprich 5 µm) durch das Corpus callosum eines Rhesusaffen (*Macaca mulatta*). Deutlich zu erkennen ist die dichte Packung der Axone unterschiedlicher Größe, die von Oligodendroglia umwickelt sind (schwarze Ränder). Das „O“ markierten den Zellkörper eines Oligodendrozyten. Die Pfeile verweisen auf alterungsbedingte Aufsplittungen der Myelinumwicklung der Axone. Die Abbildung wurde entnommen aus Peters und Sethares (2002, S. 287).

Beim Menschen variieren die Axondurchmesser von weniger als 0,1 und 13 oder 15 µm (Aboitiz et al., 1992a). Kleine, meist unmyelinisierte Axone sind die weitaus häufigsten, wohingegen Axone mit einem Durchmesser größer als 3 µm mit 0,1 % der Gesamtzahl eher die Ausnahme zu sein scheinen. Allerdings gibt es regionale Unterschiede in der Zusammensetzung des Corpus callosum (Aboitiz et al., 1992a; Tomasch, 1954). Dünne Axone (0,4 bis 1 µm Durchmesser) sind am

häufigsten im Genu und Splenium des Corpus callosum und kaum im Bereich des posterioren Truncus zu finden. Komplementär hierzu findet sich eine höhere Konzentration dicker Axone (von 1 bis über 5 µm) im posterioren Truncus, während diese im Genu und Splenium geringer ist (für Untersuchungen an verschiedenen Primatenarten, siehe auch: La Mantia und Rakic, 1990b; Miller, Astley und Clarren, 1999). Auch beim Myelinisierungsgrad finden sich innerhalb des Corpus callosum erhebliche Variationen: unmyelinisierte Axone machen im Genu etwa 16 %, im Truncus und Splenium jeweils nur 5 % der Axone aus (Aboitiz et al., 1992a; Olivares, Montiel und Aboitiz, 2001).

Tabelle 2-1: Zeitverlust durch interhemisphärischen Transfer in Abhängigkeit von Axondurchmesser und interkortikaler Distanz.

Axondurchmesser (µm)	Geschwindigkeit (mm/ms)	Zeitverlust (in ms) für eine Distanz von		
		100 mm	125 mm	150 mm
0,5	4,4	23,0	28,7	34,5
1,0	8,7	11,5	14,4	17,2
2,0	17,4	5,7	7,2	8,6
5,0	43,5	2,3	2,9	3,4
10,0	87,0	1,1	1,4	1,7

Anmerkung: Geschwindigkeit (v) wurde in Abhängigkeit vom Axondurchmesser (k) nach der Formel: $v = 8{,}7 * k$ berechnet (vgl. Ringo et al., 1994; Aboitiz et al, 1992a). Hingegen verwenden Malmivuo und Plonsey (1995) einen Steigungskoeffizienten von 6, was zu längeren Übertragungszeiten führen würde.

Variationen von Myelinisierung und Durchmesser der Axone sind von besonderer Relevanz für eine funktionelle Betrachtung des Corpus callosum, da beide Komponenten in einem direkten Zusammenhang zur Übertragungsgeschwindigkeit stehen. Sowohl eine Zunahme der Myelindicke als auch eine Vergrößerung des Axoninnenradius (unabhängig vom Myelinisierungsgrad) erhöhen die Leitungsgeschwindigkeit der Nervenimpulse (Malmivuo und Plonsey, 1995). Für myelinisierte Axone wird dabei von einer linearen Beziehung zwischen Gesamtdurchmesser des Axons und der Übertragungsgeschwindigkeit ausgegangen, die es ermöglicht, den Zeitverlust für eine callosale Übertragung mit Axonen verschiedener Dicke zu schätzen (Aboitiz et al., 1992a; Ringo, Doty, Demeter und Simard, 1994; Swadlow, Geschwind und Waxman, 1979). So lässt sich bei einer interkortikalen Distanz von 125 mm, was in einem Gehirn mittlerer Größe etwa der

Länge des Forceps major entspricht, und einem repräsentativen Axonradius von 1 µm eine Übertragungszeit von etwa 14,4 ms berechnen (vgl. Tabelle 2-1). Für die selten vorkommenden Axone mit einem Radius > 5 µm sind hingegen Übertragungszeiten von 3 ms denkbar.

Diese deutlichen Variationen in der Übertragungszeit lassen auf unterschiedliche Funktionen der Axone im interhemisphärischen Austausch schließen. Während Neurone mit dicken, schnellleitenden Axonen möglicherweise für die Übertragung von sensorischen Informationen aus primären und sekundären Hirnarealen zuständig sind, kommen Neurone mit dünnen Axonen für den weniger zeitkritischen Austausch, z. B. zur interhemisphärischen Koordination von Verarbeitungsschritten, in Frage (Banich, 1998; Hellige, 1993; Schüz und Preißl, 1996 - vgl. auch Kapitel 2.2.7.1). Da sich die Axone unterschiedlicher Dicke zudem nicht gleichermaßen über das Corpus callosum verteilen, ist davon auszugehen, dass die verschiedenen Formen der interhemisphärischen Kommunikation durch verschiedene Subregionen verlaufen.

2.1.2.2 Implikationen für die Erforschung des Corpus callosum

Im vorausgehenden Abschnitt konnte gezeigt werden, dass die Variabilität im mikrostrukturellen Aufbau des Corpus callosum eine große Bandbreite an Übertragungsgeschwindigkeiten im interhemisphärischen Austausch ermöglicht. Da diese Variabilität auch als Hinweis auf unterschiedliche Funktionen verschiedener Axontypen interpretiert werden kann, erscheint es für die empirische Forschung sinnvoll, auch den mikrostrukturellen Aufbau zu berücksichtigen.

In der Literatur wird jedoch das Corpus callosum in den weitaus meisten Fällen auf mediansagittalen Gehirnschnitten, post mortem oder mittels MRT, in seiner Größe vermessen. Dabei wird davon ausgegangen, dass eine größere Schnittfläche mit besseren oder stärkeren interhemisphärischen Verbindungen assoziiert ist. Übereinstimmend hiermit berichten Aboitiz et al. (Aboitiz et al., 1992a) von einer positiven Korrelation der Gesamtzahl der dünnen Axone (> 0,4 bzw. > 1 µm) mit der callosalen Fläche ($r > 0{,}64$). Somit würde ein größeres Corpus callosum tatsächlich mit einer größeren Gesamtzahl an Axonen einhergehen. Das Fehlen einer vergleichbaren Assoziationen für die Anzahl dicker Axone (> 3 bzw. > 5 µm)

sowie konträre Befunde weiterer Studien (La Mantia und Rakic, 1990b), verweisen jedoch darauf, dass bei der makrostrukturellen Vermessung wichtige, funktionell relevante Variationen im mikrostrukturellen Bereich (z. B. Axoninnenradius oder Grad der Myelinisierung) vernachlässigt werden. Eine vereinfachende Gleichsetzung von Größe und Stärke oder Qualität der interhemisphärischen Verbindung erscheint somit unzulässig. Hier wird somit die Auffassung vertreten, dass die rein makroanatomische Vermessung um eine mikrostrukturelle Betrachtungsebene zu ergänzen ist, damit eine umfassende Beurteilung der interhemisphärischen Verbindungen ermöglicht wird.

Bis vor wenigen Jahren waren mikrostrukturelle Betrachtungen auf postmortale Analysen beschränkt. Erst die Entwicklung der diffusionsgewichteten MRT und insbesondere deren Erweiterung zu der DTI, eröffnete die Möglichkeit mikrostrukturelle Eigenschaften des Gehirngewebes am lebenden Menschen und ohne große Belastung für den Organismus zu untersuchen (Le Bihan, 2003; Le Bihan et al., 2001; Melhem et al., 2002; Pierpaoli et al., 1996). Eine genaue Beschreibung und Diskussion der Methode findet sich in Kapitel 3. An dieser Stelle sei allerdings bereits darauf hingewiesen, dass diese Methode versucht, indirekt, d. h. über die Erfassung des Diffusionsprozesses von Wassermolekülen, Informationen über den mikrostrukturellen Aufbau des Hirngewebes zu erhalten. Basis hierfür bietet die Beobachtung, dass zelluläre Bestandteile des Gehirngewebes, wie Axonmembran und Myelinumscheidung, substanzielle Barrieren für diffundierende Wassermoleküle darstellen. So ist beispielsweise die Diffusion insgesamt schwächer, wenn viele dieser Barrieren vorhanden sind, da hier die Molekularbewegung stärker eingeschränkt ist. Dies bedeutet zudem, dass die Diffusion vor allem orthogonal zur Zugrichtung von Axonen eingeschränkt ist, während sie parallel zu dieser ungehindert stattfinden kann. Verlaufen nun die Axone im einen Gewebe zueinander parallel, so resultiert hieraus eine Gerichtetheit des Diffusionsprozesses (die so genannte Anisotropie). Besonders deutlich wird dies im Corpus callosum. Hier ist die Diffusion senkrecht zum Medianschnitt sehr stark, während sie orthogonal hierzu nur schwach ausgeprägt ist. Der Grad der Gerichtetheit enthält damit unter anderem Informationen über die Parallelität der Axone

Maße der Diffusionsstärke und der Gerichtetheit der Diffusion gelten also als Indikatoren für den mikrostrukturellen Aufbau des Gehirngewebes. Die DTI bietet

somit eine wertvolle methodische Ergänzung zur konventionellen morphologischen Bildgebung. Eine Kombination beider Ansätze der MRT ermöglicht somit eine umfassende Darstellung und Analyse des Corpus callosum.

2.1.3 Die neuronalen Effekte callosaler Übertragung

Die Axone, die das Corpus callosum bilden, stammen vor allem von Pyramidenzellen. Beim höheren Primaten und wahrscheinlich auch beim Menschen liegen diese Zellen vor allem in den Schichten III, IV und V des Kortex, während die Schichten I und II wahrscheinlich keine transcallosalen Verbindungen besitzen (Hedreen und Yin, 1981; Innocenti und Bressoud, 2003; Pandya und Seltzer, 1986). Die entsendenden Neurone verwenden fast ausschließlich exzitatorische Aminosäuren (vor allem Glutamat) als Neurotransmitter, so dass die callosalen Axone in der Regel eine exzitatorische synaptische Wirkung entfalten (Conti und Manzoni, 1994; Voigt, Le Vay und Stamnes, 1988).

Trotz der somit weitgehend exzitatorischen interhemisphärischen Verbindung, zeigt sich bei elektrischer Stimulation, neben einem kurzen exzitatorischen postsynaptischen Potenzial (EPSP), meist auch eine ausgeprägte und langandauernde Inhibition (IPSP, siehe z. B. Kawaguchi, 1992; Toyama, Tokashiki und Matsunami, 1969). Dem EPSP muss allerdings nicht zwangsläufig ein IPSP folgen, wie in Experimenten mit niedriger Stimulationsstärke gezeigt werden konnte (z. B. Kumar und Huguenard, 2001). Eine Reihe von weiteren Ergebnissen sprechen dafür, dass das initiale EPSP aus einer direkten monosynaptischen Wirkung der callosalen Axone resultiert, während das IPSP vor allem auf die Wirkung nachgeschalteter Interneurone mit inhibitorisch wirkenden Neurotransmittern (insbesondere GABA, Gamma-Aminobuttersäure) zurückgeführt werden kann (zum Überblick siehe Conti und Manzoni, 1994). So konnte beispielsweise Kawaguchi (1992) zeigen, dass die Gabe von Antagonisten für exzitatorische Aminosäuren, sowohl das EPSP als auch das IPSP verhindert. Die Gabe von GABA-Antagonisten führte jedoch lediglich zu einer selektiven Unterbindung des IPSP.

Während somit die meisten transcallosalen Axone eine direkte exzitatorische Wirkung entfalten, sprechen einige Befunde für das Vorhandensein einer geringen

Anzahl callosaler Axone, die auch zu einer direkten monosynaptischen Inhibition führen. Hughes und Peters (1992) berichten z. B. von der Existenz so genannter symmetrischer Synapsen, welche, im Gegensatz zu asymmetrischen Synapsen (die am weitaus häufigsten an callosalen Axonen gefunden werden können; siehe Voigt, Le Vay und Stamnes, 1988), als inhibitorisch gelten. Erste direkte Hinweise auf die Existenz transcallosaler Axone mit dem inhibitorischen Neurotransmitter GABA unterstützen diese Ergebnisse (Fabri und Manzoni, 2004; Gonchar, Johnson und Weinberg, 1995).

Somit scheint es, dass callosale Axone, obwohl in der Regel exzitatorisch, sowohl disynaptisch, d. h. über Interneuronen, als auch monosynaptisch inhibitorische neuronale Effekte haben können. Da diese Inhibition jedoch nicht notwendigerweise auftreten muss (z. B. bei niedriger Stimulationsstärke), ist derzeit nicht eindeutig geklärt welche physiologische Nettowirkung callosale Verbindungen entfalten.

Aus einer neuropsychologischen Perspektive macht es darüber hinaus Sinn, der bisher betrachten neuronal-physiologischen Ebene, eine funktionelle Betrachtungsebene gegenüberzustellen. Hellige (1993) stellt heraus, dass unabhängig von der neuronalen Implementierung gefragt werden kann, welche Funktionen callosale Axone ausüben (siehe auch Bloom und Hynd, 2005). Wie in Kapitel 2.2.7 dargestellt wird, besteht sicherlich eine Funktion des Corpus callosum im interhemisphärischen Transfer von Informationen. Eine andere Funktion kann möglicherweise in der Modulation oder Koordination von Verarbeitungsschritten zwischen den Hemisphären gesehen werden. So könnte eine Rolle des Corpus callosum z. B. darin liegen, die kontralaterale Hemisphäre funktionell zu unterdrücken, während die ipsilaterale Hemisphäre mit der Bearbeitung einer Aufgabe beschäftigt ist (Cook, 1984, 1986; Hellige, 1993; Hellige, Taylor, Lesmes und Peterson, 1998). Auch wenn diese Funktion eine inhibitorische neuronale Nettowirkung callosaler Axone nahe legen würde, so ist nach Hellige (1993) noch immer denkbar, dass auch exzitatorische Neuronen eine funktionelle Hemmung bedingen könnten. Wissen über die neuronale Wirkung callosaler Axone ist somit nicht unbedingt auf die funktionelle Ebene zu übertragen.

2.2 Interindividuelle Variabilität im Aufbau des Corpus callosum

Betrachtet man mediansagittale Gehirnschnitte verschiedener Individuen, so wird eine hohe interindividuelle Variabilität von Größe und Form des Corpus callosum deutlich (vgl. Abbildung 2-5 - siehe auch S. Clarke et al., 1989). Dieser visuelle Eindruck wird durch empirische Daten unterstützt. So variieren die gemessenen Schnittflächen innerhalb und zwischen verschiedenen Studien erheblich. Tabelle 2-2 bietet eine chronologische Übersicht über alle dem Autor bekannten Studien, in denen die Corpora callosa von mindestens 100 gesunden Personen vermessen wurden. Die berichteten Gruppenmittelwerte streuen zwischen 521,4 und 720,0 mm² (Bermudez und Zatorre, 2001; Davatzikos und Resnick, 1998; Kertesz, Polk, Howell und Black, 1987), so dass der größte berichtete Gruppenmittelwert um etwa 1,38 mal größer ist als der kleinste. Aber auch innerhalb der Studien werden erhebliche interindividuelle Unterschiede deutlich. Hier kann die größte gemessene mediansagittale Schnittfläche zwischen 1,61 und 2,76 mal größer sein als die kleinste (Laissy et al., 1993; Pozzilli et al., 1994).

Auch wenn die Schnittfläche nicht ohne Einschränkung als Indikator für die Anzahl der callosalen Axone herangezogen werden kann (vgl. Abschnitt 2.1.2), so ist in Anbetracht dieser Verhältnisse eine hohe interindividuelle Variabilität der Axonzahl wahrscheinlich. Die einzige Studie am menschlichen Gehirn, die Daten zur Variationsbreite der Axonanzahl bereitstellt, stammt von Tomasch (1954). In seiner histologischen Untersuchung an drei männlichen Gehirnen findet er zwischen 174,7 und 193,4 Millionen callosale Axone. Über interindividuelle Variationen anderer Faktoren, wie Myelinisierung oder Axoninnenradius, sind keine histologischen Daten bekannt. Allerdings bietet die DTI indirekte Hinweise auf eine allgemeine interindividuelle Variabilität der callosalen Mikrostruktur. Betrachtet man die in Studie 2 untersuchte Stichprobe von 89 Versuchspersonen, so variiert die Anisotropie (skalierte Relative Anisotropie; siehe Kapitel 3.2.3) im Genu zwischen 0,564 und 0,793 und im posterioren Drittel zwischen 0,563 und 0,839, so dass der größte gemessene Wert um 1,41 bzw. 1,49 mal größer ist als der kleinste. Für die Mittlere Diffusion ergeben sich ebenso Variationen für Genu (0,676 bis 0,875; Faktor: 1,29) und posteriores Drittel (0,708 bis 0,912; Faktor: 1,29).

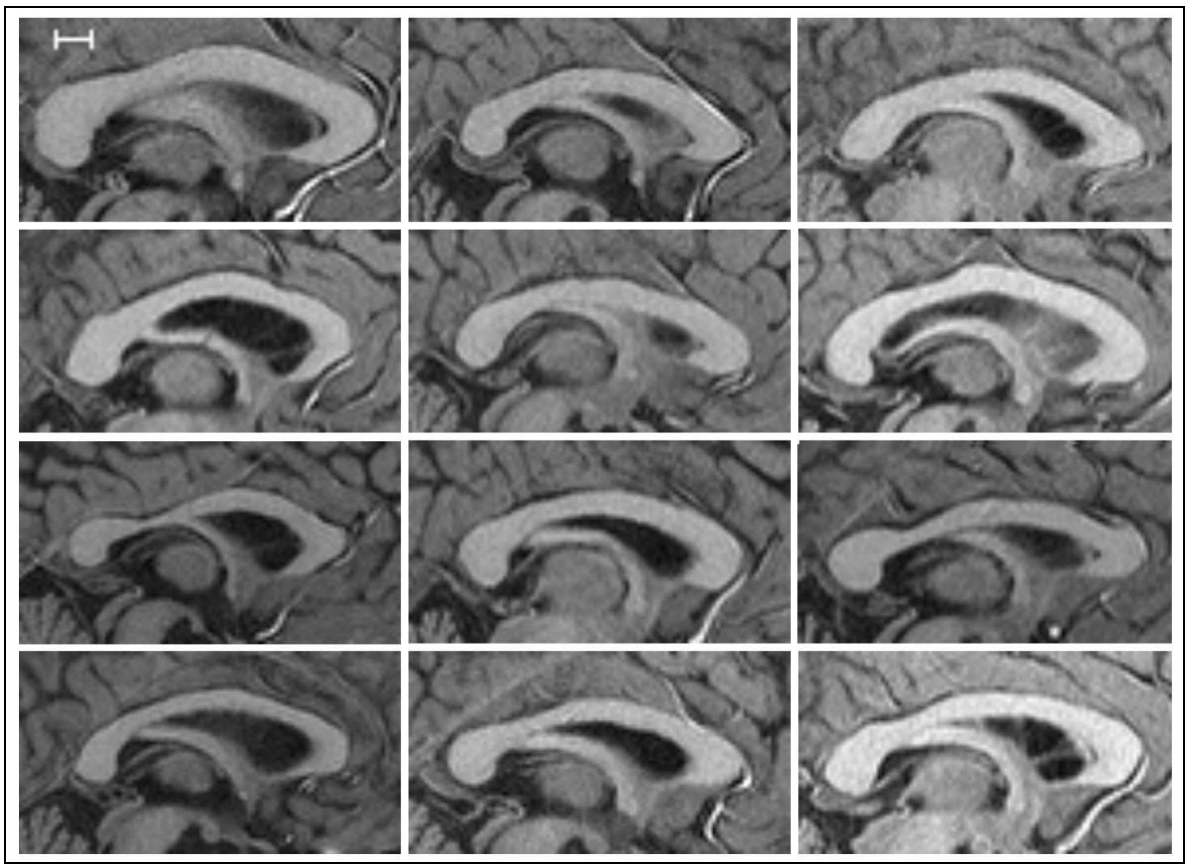

Abbildung 2-5: Mediansagittale Rekonstruktionen von zwölf axial gemessenen Gehirnvolumina (MRT-Aufnahmen stammen von einer T_1-gewichteten Fast-Field-Echo-Messsequenz). Deutlich zu erkennen ist eine hohe Variabilität in Fläche und Form. Der Maßstab in der oberen linken Ecke entspricht einer Länge von 10 mm.

Ziel der folgenden Abschnitte ist es, mögliche Determinanten, Korrelate und funktionelle Folgen der hohen interindividuellen Variabilität darzustellen. Hierbei liegt der Schwerpunkt auf der Präsentation von Befunden, die in Studien am gesunden Menschen gewonnen werden konnten. Von einer umfassenden Darstellung der durchaus zahlreichen psychiatrischen und neurologischen Studien zum Corpus callosum wurde abgesehen, da dies nicht nur den Rahmen dieser Arbeit gesprengt, sondern auch nur wenig zu einem tieferen Verständnis der in Kapitel 4 vorgestellten empirischen Arbeiten beigetragen hätte.

Tabelle 2-2: Chronologischer Studienüberblick zur mediansagittalen Schnittfläche des Corpus callosum (CC). Angegeben sind hierbei alle Studien, die an einer großen Stichprobe (N ≥ 100) durchgeführt worden sind.

Studie	N	CC Fläche (mm²)		Wertebereich (mm²)[c]		Max/Min
		Mittelwert	SD	Min	Max	
Kertesz et al. (1987)[a]	104	720,0	111,1	527,0	1012,0	1,92
Takeda et al. (1988)[b]	151	546,2	84,9	k.A.	k.A.	-
Elster et al. (1990)	120	705,5	109,7	k.A.	k.A.	-
Allen et al. (1991)	146	672,0	68,9	420,0	950,0	2,26
Laissy et al. (1993)	124	636,0	119,0	340,0	940,0	2,76
Johnson et al. (1994)	200	657,0	98,0	k.A.	k.A.	-
Pozzilli et al. (1994)	130	690,6	110,0	590,0	950,0	1,61
Rauch & Jinkins (1994)	117	550,0	90,0	390,0	925,0	2,37
Jäncke et al. (1997)	120	663,0	81,0	470,0	970,0	2,06
Davatzikos & Resnick (1998)	114	521,4	84,5	k.A.	k.A.	-
Bermudez & Zartorre (2001)	137	720,0	80,0	510,0	940,0	1,84
Mitchell et al. (2003)	100	627,0	90,0	410,0	840,0	2,05
Suganthy et al. (2003)	100	699,5	83,8	527,0	949,0	1,80
ZNF-Stichprobe	149	593,4	92,0	337,5	910,2	2,70

Anmerkung: (a) siehe auch Reanalyse von Denenberg et al. (1991); (b) Zitiert nach Bishop und Wahlsten (1997); (c) Streubreite zumeist aus Abbildungen entnommen.

So soll in diesem Kapitel zunächst untersucht werden, inwieweit die strukturelle Variabilität des gesunden Corpus callosum genetisch determiniert oder durch Umweltfaktoren beeinflussbar ist (Abschnitt 2.2.1). Anschließend wird der Zusammenhang mit Gehirngröße (Abschnitt 2.2.2), die Veränderungen in der Lebensspanne (Abschnitt 2.2.3) sowie die Beziehung zu den Faktoren Geschlecht, Händigkeit und strukturelle Asymmetrien analysiert (Abschnitte 2.2.4 bis 2.2.6). Schließlich sollen im letzten Abschnitt die Arbeiten zur funktionellen Relevanz interindividueller Unterschiede des Corpus callosum dargestellt werden, wobei dies insbesondere vor dem Hintergrund funktioneller Asymmetrien der Großhirnhemisphären geschehen soll (Abschnitt 2.2.7). Im abschließenden Abschnitt 2.2.8 erfolgt schließlich eine kurze Zusammenfassung der zuvor dargestellten Befunde.

2.2.1 Genetische Determination und der Einfluss von Umweltfaktoren

Wie in der vorausgegangenen Einleitung dargestellt, besitzt das Corpus callosum eine hohe interindividuelle Variabilität im makro- und mikrostrukturellen Aufbau. In diesem Abschnitt soll es nun um die Frage gehen, ob diese Variabilität ausschließlich genetisch veranlagt ist oder auch durch ontogenetische Entwicklungsereignisse beeinflusst werden kann.

Eine Reihe von Studien verweisen zunächst auf einen substanziellen Einfluss genetischer Faktoren auf die Größe der mediansagittalen Schnittfläche. Oppenheim, Skerry, Tramo und Gazzaniga (1989) korrelierten die Größe des Corpus callosum für monozygote Zwillingspaare sowie für Paare von zufällig ausgewählten und nicht verwandten Kontrollpersonen. Für die Zwillingspaare konnte eine Interkorrelation von $r = 0{,}99$ gefunden werden, während sich für die Kontrollpaare lediglich eine Korrelation von $r = -0{,}09$ ergab. Vergleichbar zeigte sich in einer anderen Untersuchung, dass die Varianz innerhalb monozygoter Zwillingspaare niedriger war als zwischen den Zwillingspaaren (Tramo et al., 1998). Scamvougeras, Kigar, Jones, Weinberger und Witelson (2003) berichten zudem von höheren Interkorrelationen der Corpus callosum Flächen bei monozygoten ($r = 0{,}87$) als bei dizygoten Zwillingspaaren ($r = 0{,}58$). Die Analyse der Daten mittels Strukturgleichungsmodellen verwies hier auf einen genetisch bestimmbaren Varianzanteil von 94 %. Pfefferbaum, Sullivan und Carmelli (2004) zeigten ebenfalls, dass die Schnittflächen, gemessen an zwei verschiedenen Messzeitpunkten, jeweils zwischen monozygoten Zwillingen höher korreliert ($r = 0{,}84$ bzw. $r = 0{,}89$) als zwischen dizygoten ($r = 0{,}30$ bzw. $r = 0{,}36$). Des Weiteren ergab die Analyse mittels linearer Strukturgleichungsmodellen, dass etwa 80 bis 85 % der Flächevarianz des Corpus callosum auf genetische und 15 bis 20 % auf Umweltfaktoren zurückgeführt werden kann.

Eine weitere Studie von Pfefferbaum, Sullivan und Cramelli (2001), hat sich zudem mit der Heredität für DTI-Maße des Corpus callosum beschäftigt. Hierbei zeigten sich erneut höhere Interkorrelationen in der Anisotropie zwischen monozygoten (Genu: $r = 0{,}52$; Splenium: $r = 0{,}73$) als zwischen dizygoten Zwillingen (Genu: $r = 0{,}22$; Splenium: $r = 0{,}25$). Der geschätzte Anteil der genetischen Varianz an der Anisotropie war dabei mit 49 % im Genu des Corpus callosum deutlich

niedriger als im Splenium mit 67 %. Für die an denselben Probanden bestimmte mediansagittale Fläche war der geschätzte genetisch determinierte Varianzanteil mit 85 % jedoch am höchsten.

Wird Anisotropie als Indikator für den mikrostrukturellen Aufbau interpretiert, so sind substanzielle Anteile der großen Variationsbreite in Mikro- und Makrostruktur des Corpus callosum auf genetische Einflüsse zurückführbar. Dabei scheint der genetische Anteil vor allem für die Makrostruktur deutlich ausgeprägter (80 bis 94 %) als für die Mikrostruktur (49 bis 67 %). Dennoch verbleibt Restvarianz, die durch variable Umweltbedingungen erklärt werden kann. Ein eindrucksvolles Beispiel hierfür liefert eine tierexperimentelle Studie von Juraska und Kopcik (1988). Die Autoren verglichen zwei Gruppen von Ratten bezüglich Größe und histologischen Aufbau des Splenium. Eine war in einer anregungsreichen und die andere in einer anregungsarmen Umwelt aufgezogen worden. Es zeigte sich neben einer größeren Fläche auch eine erhöhte Anzahl von myelinisierten und unmyelinisierten Axonen, ein größerer durchschnittlicher Axondurchmesser sowie mehr Gliamaterial in den Rattengehirnen, die in der anregungsreichen Umwelt aufgezogen worden waren. Für einen starken Einfluss postnataler Umwelteinflüsse, sprechen auch Studien am Menschen, in denen gezeigt werden konnte, dass Personen mit frühem Musiktraining eine größere mediansagittale Schnittfläche (Lee, Chen und Schlaug, 2003; Schlaug, Jäncke, Huang, Staiger und Steinmetz, 1995) sowie eine höhere Anisotropie im Corpus callosum (Schmithorst und Wilke, 2002) besitzen.

Eine deutlich höhere Heredität der mediansagittalen Fläche im Vergleich zu den Diffusionsparametern des Corpus callosum, kann darüber hinaus auch auf eine höhere Sensitivität des mikrostrukturellen Aufbaus für Umwelteinflüsse hindeuten. Weiter kann spekuliert werden, ob ontogenetische Variationen in der Mikrostruktur des Corpus callosum einer feinen Abstimmung (z. B. durch Verstärkung der Myelinisierung) dienen. Die interhemisphärischen Verbindungen werden je nach Bedarf (also in Interaktion mit der Umwelt) angepasst. Makroanatomisch sichtbar wird dieser Anpassungsprozess möglicherweise jedoch erst, wenn die Veränderungen ein gewisses Ausmaß überschreiten.

2.2.2 Gehirngröße und der Aufbau des Corpus callosum

Eine mögliche Ursache für die große interindividuelle Variabilität des Corpus callosum kann in den ausgeprägten Unterschieden in der Größe des Gehirns gesucht werden. So könnte ein größeres Gesamtgehirn eine größere Substruktur Corpus callosum bedingen. Betrachtet man die hierzu durchgeführten empirischen Arbeiten, so stellt man zunächst fest, dass die Gehirngröße in der Literatur unterschiedlich definiert wird. So werden z. B. Gesamthirn- oder Endhirngewicht (in der Regel bei Post-mortem-Studien), aber auch Endhirnvolumen oder median-sagittale Gehirnschnittfläche (vor allem bei MRT-Daten) zur Bestimmung herangezogen. Dennoch zeigt sich über alle Methoden hinweg ein konsistent positiver Zusammenhang. So berichten z. B. Bishop und Wahlsten (1997) in ihrer Metaanalyse von einem durchschnittlichen Zusammenhang von Gehirngewicht und der mediansagittalen Fläche des Corpus callosum von $r = 0{,}29$. Auch Gehirnvolumen (Bermudez und Zatorre, 2001; Jäncke et al., 1997; Johnson et al., 1994; Steinmetz, Staiger, Schlaug, Huang und Jäncke, 1995; Sullivan, Rosenbloom, Desmond und Pfefferbaum, 2001b; Tramo et al., 1998) oder mediansagittale Gehirnschnittfläche (Bermudez und Zatorre, 2001; Johnson et al., 1994; Rauch und Jinkins, 1994; Sullivan et al., 2001b) korrelieren signifikant mit der Größe des Corpus callosum. Dabei bewegen sich die gefundenen Korrelationen, unabhängig vom verwendeten Hirngrößenmaß, im Bereich von $r = 0{,}40$ bis $r = 0{,}60$.

Obwohl sich in diesen Studien eine klare Assoziation von Corpus callosum mit Gehirngrößenmaßen zeigt, ist dieser Zusammenhang mit einer Varianzaufklärung um die 10 bis 36 % nicht perfekt, so dass andere Faktoren den größten Teil der mediansagittalen Variabilität der callosalen Schnittfläche bestimmen. Dennoch ist dieser Zusammenhang substanziell und es lässt sich die Frage stellen, wie diese Beziehung entsteht. Obwohl die Präsens einer Korrelation nur eine notwendige nicht jedoch eine hinreichende Bedingung für das Vorhandensein einer kausalen Beziehung darstellt, lässt die Tatsache, dass das Corpus callosum aus Axonen kortikaler Neurone aufgebaut ist, eine gerichtete Beziehung vermuten. Dabei lassen sich mindestens zwei Erklärungsansätze finden, wie ein größeres Gehirn ein größeres Corpus callosum bedingen könnte. Zum einen gibt es Hinweise, dass, obwohl die Dichte der Neurone im Kortex leicht abnimmt, mit zunehmender Gehirngröße die Gesamtzahl kortikaler Neurone steigt (Haug, 1987). Nimmt man an,

dass der Anteil der Kortexneurone mit callosalen Axonen oder Axonkolateralen konstant bleibt, so sollte auch die absolute Anzahl der durch das Corpus callosum laufenden Axone zunehmen. Ein größeres Corpus callosum wäre die Folge. Ein zweiter Erklärungsansatz resultiert aus der längeren Distanz zwischen den Kortizes beider Hemisphären in größeren Gehirnen. Um trotz erhöhter interkortikaler Distanz vergleichbare Übertragungszeiten zu kleineren Gehirnen zu erzielen, ist eine Erhöhung der Übertragungsgeschwindigkeit durch die Zunahme der Myelinisierung oder des Innendurchmessers der Axone nötig (vgl. z. B. Aboitiz et al., 1992a; Ringo et al., 1994 - siehe auch Abschnitt 2.1.2). Die somit im Durchschnitt größeren Axonradien würden eine Vergrößerung des Corpus callosum bedingen.

Tabelle 2-3: Produkt-Moment-Korrelationen von Gehirngrößenmaßen mit mediansagittaler Schnittfläche des Corpus callosum, Anisotropie (FA) und Mittlerer Diffusion (MD) in einer Gruppe von 34 konsistenten Rechtshändern[a]

	Streckungsparameter[b]				
	x (li-re)	y (ant-post)	z (cau-cra)	y*z (sagittale Fläche)[c]	x*y*z (Volumen)[c]
FA	0,05 (p=0,79)	-0,19 (p=0,29)	0,02 (p=0,89)	-0,07 (p=0,69)	-0,10 (p=0,56)
MD	-0,15 (p=0,40)	0,11 (p=0,53)	-0,02 (p=0,89)	-0,01 (p=0,97)	0,06 (p=0,75)
Fläche	-0,27 (p=0,13)	**-0,34 (p=0,05)**	**-0,44 (p<0,01)**	**-0,45 (p<0,01)**	**-0,43 (p=0,01)**

Anmerkungen: (a) Stichprobe entspricht der in Studie 1 verwendeten Gruppe der Rechtshänder (es handelt sich um 16 Männer und 18 Frauen); (b) Die Streckungsparameter wurden in zwei Schritten gewonnen: zunächst wurden die T_1-gewichteten anatomischen Gehirnbilder (als Volumendatensatz) jeder Person auf das Standardkoordinatensystem (MNI „*template*“) normalisiert. Aus den so erhaltenen Normalisierungsparametern wurden die linearen Anteile verwendet, um individuelle Streckungsfaktoren für jede Raumdimension zu schätzen (x: Links-rechts-Streckung; y: Anterior-posterior-Streckung; z: Kaudal-kranial-Streckung). Die Streckungsparameter geben also an, wie stark das individuelle Gehirn in die jeweilige Richtung gestreckt werden muss, damit es die Größe des Standardgehirns erreicht. Da das Standardgehirn größer ist als individuelle Gehirne, stehen niedrige Parameter für große Gehirne, hohe Parameter für kleine; (c) Die Multiplikation der Streckungsfaktoren y und z kann als Größenmaß der mediansagittalen Schnittfläche betrachtet werden; die Multiplikation aller drei Faktoren als Maß für das Gehirnvolumen.

Über einen möglichen Einfluss der Gehirngröße auf den mikrostrukturellen Aufbau des Corpus callosum liegen jedoch nach Wissen des Autors bisher keine Veröffentlichungen vor. Tabelle 2-3 zeigt die Ergebnisse einer Analyse der für Studie 1 und 2 erhobenen Daten (siehe Kapitel 4), in der, obwohl signifikante Korrelationen zur mediansagittalen Schnittfläche gefunden werden konnten (negative Korrelationen

entsprechen hier einer positiven Assoziation zur Gehirngröße; siehe auch Anmerkungen zur Tabelle 2-3), keine substanziellen Assoziation zwischen Diffusionsparametern des Corpus callosum und Maßen der Gehirngröße entdeckt wurden. Nimmt man die Maße der Diffusion als Indikator für die mikrostrukturelle Zusammensetzung des Gehirngewebes, so sprechen diese Ergebnisse zunächst gegen einen systematischen Einfluss der Gehirngröße auf den mikrostrukturellen Aufbau des Corpus callosum. Allerdings lassen sich aufgrund der kleinen Stichprobe nur große Populationseffekte ausschließen, d. h. es können durchaus kleine Zusammenhänge bestehen.

2.2.3 Entwicklung des Corpus callosum im Lebensverlauf

Der Aufbau des Corpus callosum beginnt pränatal etwa in der achten Gestationswoche (Barkovich und Kjos, 1988; Rakic und Yakovlev, 1968). Die Formierung erfolgt hierbei zunächst von anterior nach posterior: die ersten Axone durchstoßen die Mittellinie im Bereich des späteren Genu, gefolgt von Truncus und Splenium. Das Rostrum bildet sich schließlich zuletzt aus (vgl. auch Hewitt, 1962). Etwa in der 20. Gestationswoche sind alle Komponenten des Corpus callosum angelegt. In der folgenden Zeit (ca. bis zur 33. Gestationswoche) ist ein anhaltendes Größenwachstum zu beobachten (S. Clarke et al., 1989), das mikrostrukturell auf eine weitere Steigerung der Axonanzahl, aber auch auf eine Zunahme der Axondurchmesser zurückgeführt werden kann. Clarke und Mitarbeiter finden in den letzten Wochen vor der Geburt bis in den ersten postnatalen Monat hinein eine leichte Abnahme der mediansagittalen Schnittfläche, welche die Autoren auf die beginnende Eliminierung callosaler Axone zurückführen. In histologischen Studien an Tieren konnte gezeigt werden, dass in der späten prä- und frühen postnatalen Entwicklung die Anzahl der Axone um bis zu 70 % relativ zur Geburt sinkt (Berbel und Innocenti, 1988; Innocenti, 1986; Kim und Juraska, 1997; La Mantia und Rakic, 1990a). Die juvenilen Neurone bauen ihre callosalen Axone und Axonkolaterale ab, wobei die ipsilateralen Verbindungen erhalten bleiben (Innocenti, 1981, 1986).

Parallel hierzu beginnt im ersten postnatalen Monat die Myelinisierung der callosalen Axone (Innocenti und Bressoud, 2003). Die Zunahme der Myelinumschei-

dung ist dabei so stark, dass trotz fortschreitender Eliminierung der Axone die perinatale Wachstumspause in eine rasante Zunahme der callosalen Fläche übergeht, die bis etwa zum dritten Lebensjahr andauert (Barkovich und Kjos, 1988; Hayakawa et al., 1989; Pujol, Vendrell, Junque, Marti-Vilalta und Capdevila, 1993; Rauch und Jinkins, 1994). Das Corpus callosum wächst in dieser Periode stärker als das restliche Gehirn, so dass auch für relative Größenmaße eine starke Zunahme zu finden ist (Rauch und Jinkins, 1994). Indizien für den dramatischen mikrostrukturellen Restrukturierungsprozess den interhemisphärischen Verbindungen in den ersten Jahren, finden sich auch in vivo mittels MRT. So berichten beispielsweise Barkovich und Kjos (1988) von einer Zunahme der Intensität des Corpus callosum auf T_1-gewichteten Bildern innerhalb des ersten Lebensjahres, eine Veränderung die mit der Zunahme der Myelinisierung in Verbindung gebracht werden kann. Zudem berichten DTI-Studien von einer starken Erhöhung der Anisotropie und einer ausgeprägten Reduktion der MD in den ersten Lebensjahren (McGraw, Liang und Provenzale, 2002; Mukherjee et al., 2001; Mukherjee et al., 2002). Auch hier werden beide Veränderungen mit der Verstärkung der Myelinumscheidung der callosalen Axone in Verbindung gebracht.

Der weitere Entwicklungsverlauf ist gekennzeichnet durch ein Abflachen der anfangs steilen Wachstumskurve. Beginnend etwa beim fünften Lebensjahr und andauernd bis ins frühe Erwachsenenalter (ca. 20. bis 25. Lebensjahr) ist jedoch eine weitere Zunahme sowohl für die absolute (L. S. Allen et al., 1991; Giedd et al., 1999; Pujol et al., 1993; Rauch und Jinkins, 1994) als auch für relative Größe zu beobachten (Rauch und Jinkins, 1994). Da histologische Studien zu dieser Altersgruppe fehlen, ist wenig darüber bekannt, welche Veränderungsprozesse in dieser Periode stattfinden. Die beobachtbare Zunahme der Anisotropie und Abnahme der MD in dieser Periode (McGraw et al., 2002; Mukherjee et al., 2001; Mukherjee et al., 2002; Rauch und Jinkins, 1994) sprechen allerdings für eine fortschreitende, wenn auch verlangsamte Differenzierung der callosalen Axone auch in diesem Alter. Zwischen dem 20. und 50. Lebensjahr hingegen finden sich keine merklichen Veränderungen mehr: weder absolute oder relativierte mediansagittale Fläche (z. B. Laissy et al., 1993; Mitchell et al., 2003; Pozzilli et al., 1994; Rauch und Jinkins, 1994; Sullivan et al., 2001b), noch DTI-Maße des Corpus callosum weisen in dieser Periode substanzielle Veränderungen auf (Salat et al., 2005). Da es sich bei

den hier berichteten Untersuchungen um Querschnittstudien handelt, sind intraindividuelle Veränderungen allerdings auch in dieser Periode nicht auszuschließen.

Im höheren und hohen Erwachsenenalter beginnt schließlich der Abbauprozess des Corpus callosum: die mediansagittale Schnittfläche schrumpft (Burke und Yeo, 1994; Doraiswamy et al., 1991; Janowsky, Kaye und Carper, 1996; Johnson et al., 1994; Sullivan et al., 2001b). Sullivan et al. (2002) finden in einer Längsschnittstudie (Abstand: 4 Jahre) an Probanden im Alter zwischen 70 und 82 Jahren eine Schrumpfung der Gesamtfläche des Corpus callosum um 0,9 % pro Jahr. Mikrostrukturelle Veränderung, wie Abbau der Axone oder Veränderungen in der Myelinumscheidung (z. B. das Aufsplitten der Umwickelung, *Lamellae*, der Axone), sind die wahrscheinlichsten Ursachen für die callosale Atrophie in dieser Periode (Meier-Ruge, Ulrich, Brühlmann und Meier, 1992; A. Peters und Sethares, 2002). Die Dichte der Axone und die Myelindicke sinken. Die gleichzeitig beobachtbare Vergrößerung des interaxonalen Raums genügt jedoch nicht, um den Verlust an Axonmaterial zu kompensieren, so dass als Summe eine Atrophie des Corpus callosum resultiert. Ein Rückgang der Anisotropie und die parallele Zunahme der MD unterstützen diese Befunde (Abe et al., 2002; Nusbaum, Tang, Buchsbaum, Wei und Atlas, 2001; Pfefferbaum et al., 2000b; Salat et al., 2005; Sullivan et al., 2001b). Aber auch mittels konventionellen, T_2-gewichteten MRT-Bildern lässt sich eine Abnahme der Myelindichte im Corpus callosum in dieser Altersperiode nachweisen (Bartzokis et al., 2004).

2.2.4 Geschlechtsdimorphismus des Corpus callosum

Mit dem Begriff *Dimorphismus* (griech. di- = doppelt; morphe = Gestalt) bezeichnet man in der Biologie das Auftreten von zwei Erscheinungsformen innerhalb einer Art. Die bekannteste Form des Dimorphismus ist der Sexual- oder Geschlechtsdimorphismus, bei dem sich männliche und weibliche Individuen voneinander unterscheiden (z. B. bezüglich Körpergröße). Beim Menschen ist die Suche nach geschlechtsassoziierten Unterschieden im Aufbau des Gehirns bereits Gegenstand einer Vielzahl von neuroanatomischen Vergleichsstudien gewesen. Die Motivation für solche Vergleiche entstammt der Hoffnung, die Grundlage für die viel

diskutierten Unterschiede zwischen Männern und Frauen hinsichtlich kognitiver Funktionen zu finden. Ein besonders großes Interesse finden hierbei vor allem mögliche Dimorphismen im Aufbau des Corpus callosum, da diesem als Hauptverbindung zwischen den Großhirnhemisphären eine besondere Rolle im Zusammenhang mit geschlechtsassoziierten Unterschieden in der funktionellen Lateralisierung zugeschrieben wird (z. B. Galaburda et al., 1990; Jäncke und Steinmetz, 2003; Witelson, 1989).

Die Suche nach Geschlechtsunterschieden im Corpus callosum hat eine lange Tradition und reicht bis in die erste Dekade des letzten Jahrhunderts zurück (z. B. Mall, 1909). Belebt wurde die wissenschaftliche Diskussion allerdings erst in Folge der Publikation von DeLacoste-Utamsing und Holloway (1982) in der Zeitschrift *Science*. In einer Post-mortem-Studie hatten die Autoren eine durchschnittlich größere spleniale Weite und Fläche bei fünf weiblichen, im Vergleich zu neun männlichen Gehirnen gefunden. Von diesem positiven Befund inspiriert, wurde in der Folgezeit eine große Zahl von Post-mortem- und MRT-Untersuchungen durchgeführt (Überblick siehe Beaton, 1997). In zwei unabhängigen Metaanalysen dieser Studien (Bishop und Wahlsten, 1997; Driesen und Raz, 1995) wurde gezeigt, dass, im Gegensatz zu der Studie von DeLacoste-Utamsing und Holloway (1982), Männer eine größere mediansagittale Fläche des Corpus callosum aufweisen. Driesen und Raz (1995) verglichen insgesamt 36 Studien und fanden einen durchschnittlichen Effekt von $d = 0{,}27$ ($\omega^2 = 0{,}018$) bei einem Konfidenzintervall (95 %) von 0,19 bis 0,36. Einen vergleichbaren mittleren Effekt von d = 0,21 ($\omega^2 = 0{,}011$; $KI_{95\%}$: $d = 0{,}13$ bis $d = 0{,}29$) berichten Bishop und Wahlsten (1997) in ihrer Analyse von insgesamt 47 Studien. Die Geschlechtszugehörigkeit erklärt also ein bis zwei Prozent der Varianz in der Absolutfläche des Corpus callosum. Dieses Bild wird auch von neueren Untersuchungen zu dieser Fragestellung bestätigt (Bermudez und Zatorre, 2001; Davatzikos und Resnick, 1998; Mitchell et al., 2003 siehe auch Studie 1 und 2 in Kapitel 4).

Die Betrachtung von absoluten Maßen des Corpus callosum, wie bisher getan, vernachlässigt allerdings die Geschlechtsunterschiede in der Gehirngröße. Da sich die Größe der meisten Körperteile proportional (allometrisch) zur Größe des gesamten Körpers verhält, könnten auch hier die im Mittel größeren männlichen Corpora callosa lediglich die im Durchschnitt größeren männlichen Gehirne

widerspiegeln (Bishop und Wahlsten, 1997; M. Peters, 1991). Auch die häufig berichteten Zusammenhänge zwischen Maßen der Gehirngröße und der mediansagittalen callosalen Schnittfläche sprechen für eine mögliche Konfundierung des Geschlechtseffektes mit Gehirngröße (vgl. Abschnitt 2.2.2). Um diesen Zusammenhängen Rechnung zu tragen, wird in der Literatur häufig versucht Unterschiede in der Gehirngröße in die Analyse mit einzubeziehen. Um die Gehirnmaße mit den callosalen Maßen vergleichbar zu machen, die zumeist als (Schnitt-)Flächen vorliegen, werden Gewichts- oder Volumenmaßen nicht als Rohwerte verwendet, sondern wie von Holloway, Anderson, Defendini und Harper (1993) vorgeschlagen von Raum- in Flächenmaße transformiert (durch folgende Umwandlung: $\text{Volumen}^{0,667}$). Die Logik dieser Adjustierung sei an einem vereinfachten Modell illustriert. Nimmt man eine Kugel als Modell für das Gehirn, so ist die Kreisfläche die man bei einem Ebenenschnitt durch den Mittelpunkt einer solchen Kugel erhält, das Äquivalent für die mediansagittale Schnittfläche des Gehirns. Erhöht man nun den Radius der Kugel, so wächst das Volumen der Kugel schneller an als die Schnittfläche. Mit zunehmendem Radius wird das Verhältnis von Kreisfläche zu Kugelvolumen also kleiner. Übertragen auf das Gehirn bedeutet dies, dass der Quotient aus mediansagittaler Schnittfläche und Gehirnvolumen in Abhängigkeit von der Gehirngröße variiert obwohl beide Gehirne geometrisch ähnlich sind. Die Verwendung der oben beschriebenen adjustierten Gewichts- oder Volumenmaße führt hingegen zu gleichen Quotienten bei geometrisch ähnlichen Objekten verschiedener Größe. Die adjustierten Maße sind also dann geeignete Korrekturgrößen, wenn das Interesse an Geschlechtsunterschieden in der geometrischen Ähnlichkeit bezogen auf das Corpus callosum gegeben ist. Eine ausführliche Darstellung und Diskussion dieses Problems findet sich bei Smith (2005).

Es lassen sich zwei Methoden zur Berücksichtigung von Gehirngrößenvariationen in der statistischen Auswertung unterscheiden (Bishop und Wahlsten, 1997; Dorion et al., 2001; R. J. Smith, 2005): die statistische Kontrolle (Auspartialisierung) der Gehirngröße (z. B. durch Einfügen von Maßen der Gehirngröße als Kovariate) und das Verwenden von relativen Größenmaßen oder Verhältnismaßen des Corpus callosum als abhängige Variable (z. B. durch das Bilden eines Quotienten aus callosaler Fläche und Maßen der Gehirngröße). Beiden Methoden liegen unterschiedliche Zielsetzungen zugrunde, welche unterschiedliche Interpre-

tationen der Ergebnisse bedingen (R. J. Smith, 2005). So führt das Einsetzen der Gehirngröße als Kovariate zu einer vollständigen Beseitigung des (linearen) Einflusses der Gehirngröße auf den Gruppenvergleich. Männer und Frauen werden hinsichtlich ihrer Unterschiede in der Residualvariablen verglichen, welche per definitionem nicht mehr mit der Kovariate Gehirngröße korrelieren. Eine solche Analyse zielt also auf geschlechtsassoziierte Unterschiede in der Variabilität des Corpus callosum, die nicht durch die Variabilität der Gehirngröße erklärt werden können. Ziel ist es also, den konfundierenden Effekt der Gehirngröße zu kontrollieren. Hingegen führt die Analyse von Verhältniswerten nicht zu einer vollständigen Eliminierung dieses Einflusses. Vielmehr korrelieren Verhältniswerte noch immer (negativ) mit der Gehirngröße. Allerdings intendiert eine solche Analyse auch nicht eine „Kontrolle“ möglicher Störvariablen im statistischen Sinne, sondern zielt auf einen Vergleich der Größe des Corpus callosum relativiert an der Gehirngröße ab. Es geht also um Geschlechtsunterschiede in der Größenrelation des Corpus callosum zum Gehirn.

Welche der beiden Adjustierungsmethoden zu bevorzugen ist, wird kontrovers diskutiert (z. B. Bermudez und Zatorre, 2001; Bishop und Wahlsten, 1997; Denenberg und Fitch, 2005; R. J. Smith, 2005; Wahlsten und Bishop, 2005). Besonders interessant wird diese Diskussion vor dem Hintergrund, dass beide Methoden verschiedene Ergebnisse liefern. Bishop und Wahlsten (1997) berichten von insgesamt sieben Studien, welche die Methode der statistischen Kontrolle verwendeten, von denen lediglich eine statistische Signifikanz erreichte (Holloway, 1990). Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass nach Berücksichtigung der Gehirngrößenunterschiede kein Geschlechtseffekt besteht. In ihrer Analyse von Verhältnismaßen berichten hingegen Driesen und Raz (1995), dass Frauen im Mittel eine größere adjustierte mediansagittale Fläche des Corpus callosum aufweisen. In einer Zusammenfassung von elf Studien fanden die Autoren eine mittlere Effektstärke von $d = 0{,}26$ ($KI_{95\%}$: $d = 0{,}08$ bis $d = 0{,}43$; $\omega^2 = 0{,}017$). Allerdings unterschieden die Autoren nicht zwischen Studien, die Flächen- und Studien die Volumenmaße der Gehirngröße zur Adjustierung verwendeten. Jedoch fand Smith (2005) in einer neueren Metaanalyse von 21 Datensätzen – die ausschließlich Flächenmaße zur Bildung der Verhältniswerte verwendeten – vergleichbare Ergebnisse. Auch hier zeigte sich ein größeres relatives Corpus callosum bei Frauen ($d = 0{,}27$; $KI_{95\%}$: $d = 0{,}14$ bis $d = 0{,}43$; $\omega^2 = 0{,}017$). Die drei berichteten Metaanalysen

sprechen also dafür, dass beide Methoden zur Berücksichtigung von Gehirngrößenunterschieden zu verschiedenen Ergebnissen führen. Auch ein direkter Vergleich beider Verfahren von Bermudez und Zartorre (2001) verweist auf diese Dissoziation. In einer MRT-Untersuchung an insgesamt 137 Versuchspersonen zeigten sich signifikant größere Corpora callosa bei Frauen für relative Maße, während eine Kovarianzanalyse keine substanziellen Unterschiede zwischen den Geschlechtern erbrachte.

Der Einfluss der Variable Geschlecht auf die Mikrostruktur des Corpus callosum beim Menschen ist bisher wenig untersucht. Aboitiz, Scheibel, Fisher und Zaidel (1992a; 1992b) fanden in einer Post-mortem-Studie an zehn männlichen und zehn weiblichen Gehirnen keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Zusammensetzung der Corpora callosa. Weder im gesamten Corpus callosum, noch in den Subregionen konnten Unterschiede berichtet werden. In einer neueren Studie konnten Highley et al. (1999) bei Frauen eine höhere Dichte von Axonen im Corpus callosum nachweisen, die in allen Subregionen mit Ausnahme des Splenium bestand. Es wurden allerdings keine Geschlechtsunterschiede in der Anzahl der Axone berichtet. Relativierend sei angemerkt, dass eine kleine Stichprobe (N = 21) und das hohe Lebensalter der untersuchten Gruppe (> 64 Jahre) die Generalisierbarkeit einschränken.

Inzwischen liegen einige DTI-Studien zum Vergleich des Corpus callosum zwischen Männern und Frauen vor. Erste Studien zu dieser Fragestellung konnten an relativ kleinen Stichproben weder bezüglich Anisotropie noch MD statistisch signifikante Unterschiede finden (Abe et al., 2002; Peled, Gudbjartsson, Westin, Kikines und Jolesz, 1998; Sullivan et al., 2001a). In Studie 1 (Westerhausen et al., 2004, siehe auch Studie 2, Kapitel 4) ist es jedoch erstmals gelungen einen signifikanten Geschlechtsunterschied zu finden: Männer zeigten über beide untersuchten Subregionen hinweg eine deutlich höhere Anisotropie als Frauen ($\omega^2 = 0{,}07$). In einer nachfolgend zu Studie 1 veröffentlichten Untersuchung, konnten Shin et al. (2005) diese Ergebnisse replizieren und zudem zeigen, dass dieser Unterschied auch im Bereich des Truncus zu finden ist (Haupteffekt über alle Subregionen: $\omega^2 = 0{,}07$). Auch Price, Bagary, Cercignani, Altmann und Ron (2005) konnten eine höhere Anisotropie bei Männern allerdings nur im Genu, nicht jedoch im Splenium replizieren. Ausgehend von diesen Ergebnissen kann spekuliert

werden, welche mikroanatomischen Variationen der höheren Anisotropie bei Männern zugrunde liegen. Wie in der Diskussion zu Studie 1 dargestellt, würden eine höhere Anzahl und Dichte von Axonen im weiblichen Corpus callosum (Highley et al., 1999) eher zu einer höheren Anisotropie bei Frauen, jedoch nicht bei Männern führen. Histologische Studien an Ratten finden hingegen einen höheren Anteil an Myelinmaterial im Corpus callosum männlicher Tiere (Kim, Ellman und Juraska, 1996; Mack, Boehm, Berrebi und Denenberg, 1995). Frauen könnten also eine höhere Dichte an Axonen bei geringer Myelindichte pro Voxel aufweisen. Dem widersprechend berichten Shin et al. (2005) von einer höheren T_1-Signalintensität, welche als besonders sensitiv für Myelinmaterial gilt, im Corpus callosum bei Frauen.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Variable Geschlecht nur wenig (ein bis zwei Prozent) der interindividuellen Varianz der absoluten Größe des Corpus callosum aufklärt. Dabei weisen Männer im Durchschnitt die größere mediansagittale Fläche auf. Dieser Effekt kann bezogen auf Größe und Richtung als gesichert gelten. Weiter führt die Berücksichtigung der Gehirngröße zu einer Nivellierung oder eventuell zu einer Umkehrung des Effektes. Eine endgültige Beurteilung dieser Frage kann auf Basis der bisherigen Studien und der Methodenabhängigkeit bezüglich der Gehirngrößenadjustierung nicht erfolgen. Auf mikrostruktureller Ebene sprechen histologische und DTI-basierte Analysen für die Präsenz von geschlechtsassoziierten Unterschieden im Mikroaufbau des Corpus callosum. Dennoch müssen zukünftige Analysen diese Ergebnisse replizieren und zeigen, welche spezifischen Eigenschaften des Gewebes diesem mikrostrukturellen Dimorphismus zugrunde liegen.

2.2.5 Händigkeit und das Corpus callosum

Die ersten Untersuchungen, die einen Zusammenhang zwischen Händigkeit und der Morphologie des Corpus callosum berichteten, stammen von Sandra Witelson (1985; 1989; Witelson und Goldsmith, 1991). In einer Reihe von Arbeiten fand sie, in einer sukzessiv erweiterten Post-mortem-Studie, Hinweise auf größere mediansagittale Schnittflächen bei nicht-konsistenten Rechtshändern. In der Folge-

zeit sind eine Reihe weiterer Studien zu dieser Fragestellung veröffentlicht worden, von denen es den meisten allerdings nicht gelungen ist, Witelsons Händigkeitseffekt zu replizieren. Bei genauerer Betrachtung dieser Studien fällt jedoch eine erhebliche Variation im methodischen Vorgehen auf. Insbesondere die Vorgehensweisen beim Erfassen der Händigkeit und die Einteilung in Händigkeitsgruppen variieren erheblich.

Der Prozentsatz der Linkshänder in der Bevölkerung schwankt je nach Studie zwischen 0,4 und 11,8 % (Salmaso und Longoni, 1985). Sicherlich ist diese hohe Spannbreite zum Teil auf unterschiedliche Zusammensetzungen der untersuchten Stichproben zurückzuführen: Geschlecht, Alter, historische Einflüsse oder Kulturzugehörigkeit der Personen werden als wichtige Einflussfaktoren diskutiert (Bryden, 1982; M. Peters, 1995). Eine hohe Variabilität zeigt sich aber auch im uneinheitlichen Vorgehen bei der Erfassung der Händigkeit, wobei drei Vorgehensweisen unterschieden werden können: das Erfragen der Handpräferenz bei verschiedenen Aktivitäten (z. B. Annett, 1970; Oldfield, 1971), Beobachten der Handpräferenz (Calvert und Bishop, 1998) oder das Erfassen der Handleistung beider Hände bei feinmotorischen Aufgaben (z. B. Annett, 1992; Jäncke, 1996; Tapley und Bryden, 1985). Diese Alternativen sind jedoch nicht äquivalent und somit nicht untereinander austauschbar. Dies wird schon aus der Tatsache deutlich, dass das Erfragen der Händigkeit in der Regel zu einer bimodalen J-förmigen Verteilung, die Messung der Handleistung aber zu einer unimodalen Normalverteilung der Versuchspersonen auf dem Händigkeitskontinuum führt (Bryden, 1982). Zudem kann auch die einfache Befragung bereits durch die Auswahl von Art und Anzahl der Aktivitäten, für die eine Handpräferenz erfragt wird, zu einer unterschiedlichen Klassifikation führen (Bryden, 1982; Pritzel, 2003; Salmaso und Longoni, 1985). Weitere Variabilität stammt zudem aus der Verwendung unterschiedlicher Einteilungskriterien für die Bildung von Händigkeitsgruppen. Häufig werden hierzu so genannte Lateralitätsindizes berechnet, bei deren Berechnung die Präferenz oder Leistung der einen Hand zu der Präferenz oder Leistung der anderen in Beziehung gesetzt wird. Liegt der Lateralitätsindex einer Person innerhalb bestimmter, vordefinierter Grenzen, kann diese schließlich als „rechts-“, „links-“ oder auch „beidhändig“ klassifiziert werden. Doch die Wahl des Kriteriums („*cut-offs*“) kann zwischen verschiedenen Studien variieren.

Methodische Heterogenität bei Erfassung der Händigkeit findet sich auch innerhalb der Studien, die nach Beziehungen zum Corpus callosum suchen. Um diesem Problem Rechnung zu tragen, wird an dieser Stelle eine Einteilung der Studien nach der Methode der Händigkeitsbestimmung gewählt. Dabei wird für die folgende Betrachtung zunächst zwischen dem Erfragen der Handpräferenz bei verschiedenen Tätigkeiten und dem Messen der Handperformanz mittels Leistungstests unterschieden. Innerhalb der Studien die Handpräferenzmaße verwendeten, wird zudem versucht, die unterschiedlichen Kriterien zur Gruppeneinteilung zu beachten. Die Gruppe der Rechtshänder wird zwar durchweg eindeutig definiert, die Zusammensetzug der Vergleichsgruppen variiert jedoch deutlich. Es finden sich Gruppen von „eindeutigen Linkshändern“, Gruppen ohne eindeutige Handpräferenz („Beidhändige“), oder auch die Sammelgruppe der „Nicht-Rechtshänder“ (welche die beiden anderen Gruppen zusammenfasst).

Tabelle 2-4 bietet einen Überblick über die bisherigen Studien, die Handpräferenz als Kriterium der Gruppeneinteilung verwendeten und darüber hinaus ausreichend Information lieferten, um empirische Effektgrößen *d* (Cohen, 1988) zu bestimmen. Die Berechnung der mittleren Effektstärken über die entsprechenden Studien verweisen darauf, dass es nur einen vernachlässigbaren Händigkeitseffekt auf die mediansagittale Schnittfläche des Corpus callosum gibt, dessen Varianzaufklärung unter 0,5 % liegt. Weder für den Vergleich von Rechtshändern mit eindeutigen Linkshändern (gewichtetes Mittel: $d = 0{,}04$; $\omega^2 = 0{,}0004$), noch für den Vergleich mit der Gruppe uneindeutiger Handpräferenz ($d = 0{,}14$; $\omega^2 = 0{,}005$) zeigen sich substanzielle Unterschiede. Auch die Gegenüberstellung von Rechtshändern und Nicht-Rechtshändern ($d = -0{,}02$; $\omega^2 = -0{,}0001$) vermittelt kein anderes Bild. Bestätigt wird dies zudem durch die Studien, die aufgrund unzureichender Angaben nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden, welche ebenfalls keine signifikanten Unterschiede berichten (Hines et al., 1992; Mitchell et al., 2003; Reinarz, Coffman, Smoker und Godersky, 1988).

Tabelle 2-4: Die statistische Integration der Ergebnisse bisheriger Studien zum Zusammenhang von Handpräferenz mit der Gesamtfläche des Corpus callosum (CC).

	CC Fläche in mm² (Anzahl Probanden)					Empirische Effektgröße (*d*)		
	RH (1)	nRH (2)	BH (3)	LH (4)	SD (gesamt)	(1)-(2)	(1)-(3)	(1)-(4)
Witelson (1985; 1989) Witelson & Goldsmith (1991)	654,5 (36)	713,7* (21)			82,3	*-0,72**		
Kertesz et al. (1987); Denenberg et al. (1991)	728,0 (52)	712,0 (52)			111,1	*0,14*		
Habib et al. (1991)	752,9 (26)	841,5* (27)			101,3	*-0,87**		
Steinmetz et al. (1992)	671,0 (19)	679,8 (33)	679,0 (24)	682,0 (9)	103,3	*-0,09*	*-0,08*	*-0,11*
Clarke et al. (1993) ; Clarke & Zaidel (1994)	664,0 (30)	693,4 (30)	696,4 (16)	690,0 (14)	83,1	*-0,35*	*-0,39*	*-0,31*
Hopper et al. (1994)	701,0 (106)	699,0 (11)			95,0	*0,02*		
Jäncke et al. (1997)	688,4 (54)	652,3 (66)	647,4 (38)	658,9 (28)	81,2	*0,44*	*0,50*	*0,36*
Moffat et al. (1998)	k.A. (36)	k.A. (16)			k.A.	*0,54*		
Tuncer et al. (2005)	745,0 (40)			778,0 (40)	98,5			*-0,34**
Studie 1	616,1 (34)			572,4* (33)	98,8			*0,44**
					Mittelwert ungewichtet	*-0,11*	*0,01*	*0,01*
					Mittelwert gewichtet	*-0,02*	*0,14*	*0,04*

Anmerkungen: Verschiedene Gruppeneinteilungen wurden bisher durchgeführt: (konsistente) Rechtshänder (RH) wurden verglichen mit Gruppen von Nicht-Rechtshänder (nRH), uneindeutige Händigkeit (BH; „beidhändig“) und (konsistente) Linkshändern (LH); Die Effektgröße *d* wurde berechnet als Differenz der Gruppenmittelwerte relativiert an der Standardabweichung (SD) für die Gesamtstichprobe; für Moffat et al. (1998) wurde *d* aus dem t-Wert des Vergleichs ermittelt, da hier weder Mittelwerte noch SD vorhanden waren. Die Größe der jeweils untersuchten Stichprobe wurde zur Berechnung des gewichteten Mittelwerts der Effektgröße herangezogen. Der Stern (*) indiziert signifikante Unterschiede zur Gruppe der Rechtshänder, wie sie in der jeweiligen Originalarbeit angegeben wurden.

Neben der Frage nach Unterschieden in der Gesamtfläche, ist die Frage nach Unterschieden in der Größe von Subregionen, vor allem vor dem Hintergrund der funktionellen Topografie des Corpus callosum (Abschnitt 2.1.1), von besonderem Interesse. So berichtet Witelson in der initialen Studie von signifikant größeren Schnittflächen bei Nicht-Rechtshändern insbesondere im posterioren Truncus und im Bereich des Isthmus (Witelson, 1985, 1989). Die Verwendung unterschiedlicher

Referenzen zur Unterteilung des Corpus callosum (vgl. Abschnitt 2.1.1) verkompliziert zusätzlich die ohnehin schon erschwerte Integration der hierzu durchgeführten Studien. Da nicht davon ausgegangen werden kann, dass die untersuchten Subregionen verschiedener Studien, obschon gleich bezeichnet, äquivalent sind, wird hier eine deskriptive Analyse einer statistischen Integration vorgezogen.

Tabelle 2-5 bietet eine Zusammenstellung bisheriger Studien, die signifikante, händigkeitsassoziierte Größenunterschiede in Subregionen finden konnten. Im Überblick erweisen sich die Ergebnisse als wenig konsistent. Die einzige Ausnahme bietet die Isthmus-Region, für die in vier unabhängigen Berichten signifikant kleinere Corpora callosa in Rechtshändern im Vergleich zu Links- (Tuncer et al., 2005) bzw. Nicht-Rechtshändern (Denenberg et al., 1991; Moffat et al., 1998; Witelson, 1985, 1989; Witelson und Goldsmith, 1991) gefunden wurden. Für eine besondere Rolle des Isthmus spricht auch die in dieser Region häufig gefundene Interaktion von Geschlecht und Händigkeit (Clarke und Zaidel, 1994; Denenberg et al., 1991; Habib et al., 1991; Witelson, 1985, 1989). Hierbei ergab die Post-hoc-Analyse eine größere isthmale Fläche vor allem bei nicht-rechtshändigen Männern (Denenberg et al., 1991; Habib et al., 1991; Witelson, 1985, 1989; Witelson und Goldsmith, 1991). So ist der Effekt von Händigkeit in dieser Region auch bei Studien mit rein männlichen Stichproben besonders ausgeprägt ($\omega^2 = 0{,}16$ bis $\omega^2 = 0{,}22$; (Moffat et al., 1998; Witelson und Goldsmith, 1991). Bei Frauen zeigte sich hingegen kein Händigkeitseffekt (Denenberg et al., 1991; Witelson, 1985; Witelson und Goldsmith, 1991) oder sogar eine Umkehrung des Effektes, mit größeren Flächen bei rechtshändigen Frauen (J. M. Clarke und Zaidel, 1994; Habib et al., 1991). Zukünftige Studien müssen zeigen, inwieweit Händigkeitseffekte von der untersuchten Subregion oder vom Geschlecht der Versuchspersonen abhängig sind. Für einen Händigkeitseffekt auf die Größe des Isthmus bei Männern spricht, dass dieser konsistent und trotz divergierender Unterteilungsregeln gefunden werden konnte. Andererseits bleibt unklar, ob das Fehlen vergleichbarer Effekte in anderen Regionen nicht eben auch aus der Verwendung verschiedener Unterteilungs-methoden resultiert.

Tabelle 2-5: Überblick über bisherige Studien, die signifikante Flächenunterschiede in den Subregionen des Corpus callosum (CC) zwischen verschiedenen Händigkeitsgruppen finden konnten

		Studien mit signifikanten Vergleichen	
CC Subregion	Vergleich	RH kleinere Fläche	RH größere Fläche
Anteriore Bereiche (Genu, Rostrum)	RH - nRH	Habib et al., 1991	
	RH - BH		
	RH - LH		Studie 1
Truncus Bereich (anteriorer u. posteriorer Truncus)	RH - nRH	Witelson, 1985, 1989; Habib et al., 1991	Hopper et al., 1994
	RH - BH		Jäncke et al., 1997
	RH - LH	Tuncer et al., 2005	Studie 1
Posteriore Bereiche (Isthmus)	RH - nRH	Witelson, 1985, 1989; Denenberg et al., 1991 Moffat et al., 1998;	
	RH - BH		
	RH - LH	Tuncer et al., 2005	
Posteriore Bereiche (Splenium)	RH - nRH	Habib et al., 1991	
	RH - BH		
	RH - LH		

Anmerkung: (konsistente) Rechtshänder (RH) wurden verglichen mit Gruppen von Nicht-Rechtshändern (nRH), uneindeutiger Händigkeit (BH; „beidhändig“) und (konsistenten) Linkshändern (LH);

Untersuchungen, die zur Einteilung und Bestimmung der Händigkeit Leistungsmaße verwendeten, konnten weder für die Fläche des gesamten Corpus callosum noch für die Größe seiner Subregionen substanzielle Zusammenhänge finden. Kertesz et al. (1987) erhielten eine nicht signifikante empirische Korrelation von $r = 0{,}067$, als sie die Leistung im „*finger tapping task*“ von Tapley und Bryden (1985) mit der Fläche des gesamten Corpus callosum korrelierten. Steinmetz, Staiger, Schlaug, Huang und Jäncke (1995) verwendeten eine Abwandlung des Hand-Dominanz-Tests (Jäncke, 1996) zur Einteilung ihrer Gruppen und fanden trotz ausreichender Teststärke keinen substanziellen Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Preuss et al. (2002) verwendeten ebenfalls den Hand-Dominanz-Test zur Erfassung der Handperformanz. Auch hier konnte weder ein statistischer Unterschied zwischen gebildeten Händigkeitsgruppen, noch ein statistischer Zusammenhang (empirische Korrelation: $r = 0{,}09$) zur Größe des Corpus callosum festgestellt werden.

Während es nach Wissen des Autors keine histologischen Studien zu händigkeitsassoziierten Unterschieden im mikrostrukturellen Aufbau des Corpus callosum gibt, finden sich zwei Studien, die diese Fragestellung mittels der DTI

untersucht haben. Peled, Gudbjartsson, Westin, Kikinis und Jolesz (1998) verglichen acht männliche Linkshänder (Handpräferenz) mit 16 Rechtshändern beiderlei Geschlechts hinsichtlich der Anisotropie in sechs Regionen des Corpus callosum, von denen jeweils drei im Genu und drei im Splenium gesetzt waren (eine dieser drei Regionen war jeweils mediansagittal, die anderen beiden waren lateral links bzw. rechts hiervon). Die statistischen Vergleiche lieferten keine signifikanten Ergebnisse. Hingegen erbrachte die in Studie 1 (Westerhausen et al., 2004, siehe auch Kapitel 4.1 bzw. 4.2) dargestellte Analyse einer größeren Stichprobe signifikante Unterschiede sowohl für die Stärke der Diffusion ($\omega^2 = 0{,}09$) als auch für die Anisotropie (RA; $\omega^2 = 0{,}08$). Die 33 konsistenten Linkshänder (bestimmt über Handpräferenz) zeigten im Vergleich zu den 34 konsistenten Rechtshändern eine höhere RA und eine niedrigere MD. Dieser Händigkeitseffekt war nicht beeinflusst von der betrachteten Subregion (Genu, posteriores Drittel) und vom Geschlecht der Probanden. Da vor allem Zellmembran und die Myelinumscheidung der Axone die Diffusion von Wassermolekülen beeinflusst (vgl. Kapitel 3.2.4), kann die bei Linkshändern beobachtbare reduzierte MD, bei gleichzeitig erhöhter Anisotropie, als Hinweis auf eine stärkere Präsenz und eine dichtere Packung dieser Hindernisse im Corpus callosum interpretiert werden. Dies könnte z. B. für eine höhere Anzahl oder höhere Dichte von transcallosalen Axonen oder für einen größeren Anteil an Myelinmaterial bei Linkshändern sprechen. Ohne weitere Informationen bleibt jede dieser Interpretationen zwar spekulativ, die gefundenen Ergebnisse sprechen jedoch zumindest für die Präsenz von händigkeitsassoziierten Unterschieden im mikrostrukturellen Aufbau des Corpus callosum.

Als Zusammenfassung der hier beschriebenen Ergebnisse kann festgestellt werden, dass es, entgegen der ersten Berichte von Witelson (1985; 1989), keine substanziellen Unterschiede zwischen Rechts- und Nicht-Rechtshänder bezogen auf die Gesamtfläche des Corpus callosum gibt. Allerdings verweist eine Reihe von Studien auf einen möglichen Händigkeitseffekt in der Isthmus-Subregion, der jedoch vom Geschlecht der Probanden abhängig ist. Die Studien berichten konsistent von kleineren Isthmusflächen bei rechts- im Vergleich zu links- bzw. nicht-rechtshändigen Männern. Darüber hinaus spricht die hier und ausführlich in Kapitel 4.1 dargestellte DTI-Analyse für einen globalen Effekt von Händigkeit auf den mikrostrukturellen Aufbau des Corpus callosum.

2.2.6 Anatomische Asymmetrien der Großhirnhemisphären und das Corpus callosum

Ein weiterer möglicher Faktor, der mit der Variabilität des Corpus callosum in Verbindung gebracht werden kann, sind anatomische Asymmetrien des Gehirns. Hierbei handelt es sich um makro- oder mikroarchitektonische Unterschiede im Aufbau beider Großhirnhemisphären (zum Überblick siehe z. B. Galaburda, 1995; Hellige, 1993; Jäncke, 2003b; Jäncke und Steinmetz, 2003; Witelson und Kigar, 1988). Hemisphärenunterschiede finden sich dabei sowohl auf Ebene der gesamten Hemisphäre als auch für spezifische Areale oder Fissuren (z. B. die Sylvische Fissur). So wird relativ konsistent berichtet, dass der Frontallappen der rechten und der Okzipitallappen der linken Hemisphäre in der Regel breiter oder größer sind als die korrespondierenden Bereiche der jeweils anderen Hemisphäre (z. B. J. S. Allen, Damasio, Grabowski, Bruss und Zhang, 2003; Chui und Damasio, 1980; Good et al., 2001). Auch scheint das so genannten Planum temporale, eine Region, die mit der Lateralisierung von Sprachfunktionen in Verbindung gebracht wird, in der linken Hemisphäre stärker ausgeprägt zu sein (z. B. Dos Santos Sequeira et al., 2006; Geschwind und Levitsky, 1968; Shapleske, Rossell, Woodruff und David, 1999). Zudem verweisen neuere DTI-Studien auf interhemisphärische Asymmetrien im mikrostrukturellen Aufbau verschiedener Faserbündel der weißen Substanz (Büchel et al. 2004; Kubicki et al., 2002, 2003). Büchel et al. (2004) berichten z. B. von Anisotropieunterschieden zu Gunsten des linken Fasciculus arcuate, einem Trakt, der temporale mit frontale Rindenarealen verbindet, was als Hinweis auf eine relativ höhere Axondichte in dieser Region interpretiert werden kann.

Den ersten direkten Anhaltspunkt für eine mögliche Beziehung zwischen strukturellen Links-Rechts-Asymmetrien zum Aufbau des Corpus callosum lieferte eine Studie von Rosen, Sherman und Galaburda (1989). Die Autoren demonstrierten in einer Post-mortem-Untersuchung an Ratten, dass es mit zunehmender Asymmetrie (im untersuchten somatomotorischen Kortex) zu einer Reduktion der callosalen Endigungen kommt. Da keine Unterschiede in der Zellzusammensetzung der untersuchten Regionen beider Hemisphären gefunden werden konnten, wurde die reduzierte Anzahl callosaler Endigungen als Hinweis für eine Umorientierung von Axonen gewertet. Axone, die bei symmetrischer Anlage homologer Strukturen auf die

kontralaterale Hemisphäre projizieren, sorgen bei asymmetrischen Regionen für ipsilaterale Verschaltungen (siehe auch Galaburda et al., 1990; Geschwind und Galaburda, 1985). Eine negative Korrelation von Asymmetrie und callosaler Verbindungsstärke wäre die Folge. Vergleichbar sieht Witelson (1989; Witelson und Nowakowski, 1991) ebenfalls eine inverse Beziehung beider Variablen. Witelson stützt ihre Überlegungen auf eigene empirische Untersuchungen an menschlichen Gehirnpräparaten, in denen sie signifikant größere Corpora callosa in Frauen und Linkshändern finden konnte (vgl. Abschnitte 2.4 und 2.5). Basierend auf der allgemeinen Beobachtung, dass Frauen und Linkshänder im Vergleich zu Männern und Rechtshändern eine weniger stark ausgeprägte strukturelle und funktionelle Asymmetrie aufweisen, schließt Witelson indirekt auf einen negativen Zusammenhang zur Stärke der interhemisphärischen Verbindung. Die Ursache hierfür liege dabei in der prä- und postnatalen Reduktion callosaler Axone (vgl. Abschnitt 2.3). Eine stärkere Elimination callosaler Axone in dieser Entwicklungsphase würde eine ausgeprägtere strukturelle, aber auch funktionelle Asymmetrie bedingen.

Eine mögliche Ursache für die Bevorzugung von intra- gegenüber interhemisphärischen Verbindungen sehen Ringo et al. (1994) in der Gehirngröße. Die Autoren argumentieren, dass mit zunehmender Größe des Gehirns die Möglichkeit einer effektiven interhemisphärischen Kommunikation abnimmt, da eine erfolgreiche Kompensation (z. B. durch stärkere Myelinisierung) für die größere Distanz nur durch eine übermäßige Vergrößerung des Corpus callosum möglich wäre (siehe auch Schüz und Preißl, 1996). Daher würden mit zunehmender Gehirngröße intrahemisphärische Organisationsstrukturen bevorzugt. Ringo et al. würden daher nicht nur eine inverse Beziehung von Asymmetrie und Stärke der callosalen Verbindungen vorhersagen, sondern zudem eine direkte Abhängigkeit dieser Beziehung von der Größe des Gehirns annehmen.

Inzwischen sind eine Reihe von Studien durchgeführt worden, die zumindest für die postulierte inverse Beziehung zwischen Stärke der callosalen Verbindung und dem Grad der strukturellen Asymmetrie sprechen. So fanden Dorion et al. (2000) eine negative Korrelation der Asymmetrie in den Volumina beider Großhirnhemisphären und der mediansagittalen Schnittfläche des Corpus callosum bei Männern (r = -0,55; Frauen: r = -0,20, n.s.). Burke und Yeo (1994) bestimmten die

Asymmetrie in den Volumina beider Hemisphären getrennt für eine anteriore und eine posteriore Hälfte und korrelierten diese mit Größe und Dicke einer anterioren und einer posterioren callosalen Halbfläche. Während anterior keine Zusammenhänge signifikant wurden, korrelierte der Grad der posterioren Asymmetrie jeweils negativ mit der posterioren Fläche (bei Männern: $r = -0{,}32$) und Dicke des Corpus callosum (bei Frauen: $r = -0{,}25$).

Aber nicht nur für globale Hemisphärenasymmetrien sondern auch für Asymmetrien in spezifischen Regionen konnte eine inverse Beziehung gefunden werden. Sowohl Aboitiz, Scheibel und Zaidel (1992c) als auch Moffat et al. (1998) berichten von negativen Korrelationen zwischen einer Asymmetrie im Planum temporale und der Größe des Corpus callosum, wiederum ausschließlich bei männlichen Gehirnen ($r = -0{,}55$ bzw. $r = -0{,}74$). Diese Korrelationen waren interessanterweise besonders ausgeprägt in der Isthmus-Region. Somit wurde der Zusammenhang genau in dem Abschnitt gefunden, für den er aufgrund des topografischen Aufbaus des Corpus callosum zu erwarten gewesen wäre (vgl. Kapitel 2.1.1). Auch für Asymmetrien in der Länge der Sylvischen Fissur wurde von Aboitiz, Scheibel und Zaidel (1992c) eine negative Assoziation mit der Größe des Isthmus berichtet. Hingegen fanden Lüders et al. (2003) diesen Zusammenhang nur für die superioren Extrema der Sylvischen Fissur, allerdings ähnlich wie Aboitiz et al. vor allem bei Männern ($r = -0{,}38$). Für Frauen zeigte sich hier vielmehr eine umgekehrte Beziehung im Splenium: eine stärkere Asymmetrie ging also mit größeren Flächen einher ($r = 0{,}37$).

Über einen direkten Zusammenhang von strukturellen Asymmetrien und mikrostrukturellen Eigenschaften des Corpus callosum berichten bisher nur Aboitiz et al. (1992b). In einer männlichen Substichprobe finden die Autoren negative Korrelationen zwischen dem Grad der Asymmetrie (Betragswert) der Sylvischen Fissur und der Anzahl der Axone mit einem Durchmesser > 0,4 µm ($r = -0{,}67$) und > 1,0 µm ($r = -0{,}80$) im Isthmus. Über diese statistisch signifikanten Zusammenhänge im Isthmus hinaus berichten die Autoren auch von Trends zu negativen Korrelationskoeffizienten für weibliche Gehirne und für Axone größeren Durchmessers (> 3 µm bzw. > 5 µm). Zudem zeigt sich für weibliche Gehirne eine signifikant negative Korrelation ($r = -0{,}74$) im anterioren Splenium für Axone > 1,0 µm. Vor dem Hintergrund der für dieselbe Gruppe vorhandenen inversen

Zusammenhänge zur mediansagittalen Fläche (siehe oben), spiegeln die hier berichtete Ergebnisse möglicherweise nur die Tatsache wider, dass ein größeres Corpus callosum auch mehr Axone umfasst. Resultate für die Beziehung von strukturellen Asymmetrien zur Dichte, Myelinisierung oder Größe der Axone liegen jedoch bis dato nicht vor.

Zusammenfassend zeigen sich sowohl für den makro- als auch für den mikrostrukturellen Aufbau des Corpus callosum negative Korrelationen mit der Ausprägung der interhemisphärischen Verbindung. Die Ergebnisse stimmen somit in erstaunlicher Deutlichkeit mit den Vorhersagen überein (Galaburda et al., 1990; Rosen et al., 1989; Witelson und Nowakowski, 1991). Deutlich wird zudem ein Geschlechtsunterschied: obwohl sich auch in weiblichen Gehirnen gelegentlich negative Korrelationen zeigen, ist der Zusammenhang deutlich stärker und konsistenter bei Männern zu finden. Ob es sich hierbei um einen reinen Geschlechtseffekt handelt, oder ob wie von Ringo et al. (1994) vermutet, ebenso die Gehirngröße eine Rolle spielt, müssen zukünftige Studien zeigen (siehe auch Jäncke et al., 1997; Jäncke und Steinmetz, 2003).

2.2.7 Interhemisphärischer Austausch, funktionelle Asymmetrien und das Corpus callosum

Der Begriff *funktionelle Asymmetrie* (syn. *Lateralität*) bezeichnet die Existenz von Funktions- und Leistungsunterschieden zwischen den beiden Großhirnhemisphären. Diese Unterschiede finden sich im menschlichen Gehirn für eine große Anzahl von Funktionsbereichen (zum Überblick siehe Bradshaw und Nettleton, 1983; Bryden, 1982, 1988a; Davidson und Hugdahl, 1995; Hellige, 1993; Hugdahl und Davidson, 2003; Jäncke, 2003a). So wird angenommen, dass beim größten Teil der Bevölkerung die Sprache vor allem in der linken Hemisphäre verarbeitet wird. Hingegen erscheint die Bearbeitung visuospatialer Aufgaben als eine Funktion der rechten Hemisphäre. Darüber hinaus werden für eine Reihe von weiteren Funktionen Unterschiede zwischen den Hemisphären gefunden: z. B. werden das visuelle Erkennen von Gesichtern oder Farben, das taktile Erkennen von Gegenständen, die Verarbeitung von Melodien oder die motorische Steuerung von Fein- und Zielmotorik

vorzugsweise von einer der beiden Hemisphären verarbeitet. Dabei werden die meisten funktionellen Asymmetrien weniger als absolute sondern vielmehr als relative Unterschiede zwischen den Hemisphären verstanden, so dass für die meisten Funktionen eine gewisse Verarbeitungsfähigkeit auch der „schwächeren“ Hemisphäre zugesprochen werden kann (Hellige, 1993; Zaidel, 1983).

Da weite Bereiche der Großhirnrinde Neurone mit transcallosalen Axonen besitzen, wird der interhemisphärischen Kommunikation im Kontext funktioneller Asymmetrien eine besondere Bedeutung zugeschrieben. Sowohl die Übertragung von Informationen als auch die Abstimmung von Verarbeitungsprozessen zwischen den Hemisphären kann dabei auf die Wirkung callosaler Axone attribuiert werden (vgl. Abschnitt 2.2.7.1). Folglich sind die beiden Variablen, interhemisphärische Kommunikation und funktionelle Asymmetrie, theoretisch und experimentell eng miteinander verbunden. Daher werden die experimentell bestimmbaren Verhaltens- und Aktiviertheitsasymmetrien (siehe Abschnitte 2.2.7.2 und 2.2.7.3.) zumeist aus der Interaktion beider Faktoren erklärt (Bradshaw und Nettleton, 1983; Hellige, 1993; Zaidel, 1983). Diese beobachtbaren Asymmetrien können somit nur dann als Indikatoren funktioneller Asymmetrien oder Maße des interhemisphärischen Austauschs interpretiert werden, wenn zusätzlich Grundannahmen über die jeweils andere Variable aufgestellt werden. So kann beispielsweise die behaviorale auditorische Asymmetrie bei dichotischer Stimulation (vgl. Abschnitt 2.2.7.2.3) nur dann als Indikator für die Güte des interhemisphärischen Transfers gewertet werden, wenn davon ausgegangen wird, dass ausschließlich eine der beiden Hemisphären die entsprechende Verarbeitung der akustischen Signale übernimmt (z. B. Bryden, 1988b; Hugdahl, 2003b; Kimura, 1967). Andererseits kann ein asymmetrisches Aktivierungsmuster (vgl. Abschnitt 2.2.7.3) nur dann als Messung der zugrunde liegenden funktionellen Asymmetrie verstanden werden, wenn interhemisphärische Einflüsse ausgeschlossen werden können (siehe z. B. Studie 2, Kapitel 4.2).

Wie funktionelle Asymmetrien und interhemisphärische Kommunikation das Zustandekommen von Verhaltens- und Aktiviertheitsasymmetrien bedingen, hängt dabei von der Wirkung ab, die callosalen Axonen zugeschrieben wird. Im nächsten Abschnitt folgt daher zunächst eine Darstellung jener Theorien, die dem Corpus callosum eine bedeutende Rolle im Kontext funktioneller und behavioraler Asymmetrien zuschreiben (vgl. Abschnitt 2.2.7.1). In den anschließenden Abschnit-

ten geht es um einen Überblick von Studien, die den direkten Zusammenhang zwischen der strukturellen Variabilität des Corpus callosum mit Maßen der interhemisphärischen Kommunikation bzw. mit Indizes der funktionellen Asymmetrie untersucht haben. Hierzu wurde anhand der jeweils verwendeten Methode zwischen experimentalpsychologischen Ansätzen (Abschnitt 2.2.7.2) und Verfahren zur Messung lokaler Hirnaktivität (Abschnitt 2.2.7.3) unterschieden.

2.2.7.1 Die Funktion des Corpus callosum im Kontext behavioraler und funktioneller Asymmetrien

In der Literatur wird häufig vermutet, dass die makro- und mikrostrukturellen Asymmetrien des Gehirns, die anatomische Grundlage von funktionellen Asymmetrien darstellen (z. B. Galaburda, 1995; Jäncke und Steinmetz, 2003; Witelson und Kigar, 1988). Ein prominentes Beispiel hierfür ist das Planum temporale, dessen häufig berichtete Asymmetrie zugunsten der linken Hemisphäre als anatomische Grundlage der Lateralisierung rezeptiver Sprachfunktionen diskutiert wird (Dos Santos Sequeira et al., 2006; Geschwind und Levitsky, 1968; Shapleske et al., 1999). Vergleichbar wird die linksseitige Asymmetrie in der Größe des Broca-Areals (Amunts et al., 1999) oder in der Tiefe des präzentralen Sulcus (Amunts, Jäncke, Mohlberg, Steinmetz und Zilles, 2000; Amunts et al., 1996) mit der funktionellen Asymmetrie der Sprachproduktion bzw. der Steuerung der Fein- und Zielmotorik (Händigkeit) in Verbindung gebracht. Folgt man diesen Interpretationen, so erscheint es zunächst nahe liegend, die im vorherigen Kapitel behandelten Theorien über den Zusammenhang mit anatomischen Asymmetrien, auch auf die Beziehung des Corpus callosum zu funktionellen Asymmetrien zu übertragen (Galaburda et al., 1990; Ringo et al., 1994; Rosen et al., 1989; Witelson und Nowakowski, 1991). Folglich wird also ein inverser Zusammenhang zwischen dem Ausprägungsgrad funktioneller Asymmetrien und der Stärke der transcallosalen Verbindungen vermutet. Der postulierte Zusammenhang ist somit das Ergebnis des inversen Verhältnisses von intra- und interhemisphärischen Verbindungen und nicht direkt in der Funktion des Corpus callosum begründet.

Dem gegenüber stehen Theorien, welche die Bedeutung der Funktion des Corpus callosum im Kontext behavioraler und funktioneller Asymmetrien stärker

betonen. Folgt man der Darstellung von Cook (1986), lassen sich hierbei zumindest zwei allgemeine Funktionsweisen der transcallosalen Verbindungen unterscheiden: die Übertragung spezifischer Informationen (informationshaltige Interaktion) und die unspezifische interhemisphärische Modulation von Aktivität (modulierende Interaktion).

Der Austausch von Informationen erscheint immer dann sinnvoll, wenn eine Hemisphäre Informationen besitzt, welche die andere möglicherweise effektiver oder ausschließlich verarbeiten kann. Das Corpus callosum könnte also dafür sorgen, dass die spezialisierte oder dominante Hemisphäre mit der benötigten Information versorgt wird (Zaidel, 1983). Eindrucksvolle Belege hierfür liefern experimentelle Untersuchung an Patienten, denen zur Behandlung ihrer Epilepsie das Corpus callosum sowie häufig zusätzlich die Commissura anteriore, chirurgisch durchtrennt wurde (Gazzaniga, 2000, 2005; Sperry, 1962; Sperry et al., 1969; Trevarthen, 1990). Nach dieser so genannten Calloso- bzw. Kommissurotomie gelangt die Information, die in einer Hemisphäre vorhanden ist, nicht mehr in die jeweils andere. Präsentiert man einem solchen Patienten z. B. zunächst das Bild eines Apfels in das linke Gesichtsfeld, mit der Aufgabe, den Gegenstand mit der linken Hand aus einer Reihe von Gegenständen durch Ertasten auszuwählen, so wird ihm dies ohne Probleme gelingen, da hier sowohl die visuelle als auch die taktile Verarbeitung aus derselben (rechten) Hemisphäre erfolgen kann. Eine sprachliche Benennung des Gegenstandes ist hingegen nicht möglich, da die Durchtrennung der callosalen Fasern den Transfer der Information in die relevanten sprachassoziierten Areale der linken Hemisphäre verhindert. Diese und ähnliche Befunde verweisen unzweifelbar auf die Bedeutung des Corpus callosum für den Informationsaustausch zwischen beiden Hemisphären. Hieraus kann abgeleitet werden, dass eine bessere interhemisphärische Verbindung wahrscheinlich auch eine genauere Übertragung der Informationen bedingt. Im Kontext funktioneller Asymmetrien kann dies zu einer genaueren oder schnelleren Verarbeitung der callosal übermittelten Informationen führen. Behaviorale Asymmetrien würden reduziert.

Andererseits könnte es bei der Übermittlung redundanter Information zu größeren Interferenzen bei der Verarbeitung direkt erhaltener, acallosaler Information kommen (J. M. Clarke et al., 1993). Vergleichbar wird im Rahmen so genannter „*Dual-task*“-Experimente (Kinsbourne und Hiscock, 1983) angenommen, dass zwei

Aufgaben stärker miteinander interferieren, wenn die bearbeitenden Hirnareale untereinander stärker verbunden sind. Übertragen auf funktionelle Asymmetrien würden Aufgaben, die parallel in homologen Rindenarealen verarbeitet werden, bei ausgeprägteren callosalen Verbindungen stärker interferieren. Eine bessere interhemisphärische Verbindung wäre also möglicherweise hinderlich für eine effiziente parallele Verarbeitung.

Über die reine Informationsübertragung hinaus wird gelegentlich eine modulierende Rolle des Corpus callosum für die Aktivität der kontralateralen Hemisphäre diskutiert (Banich, 1995, 1998; Yazgan et al., 1995). So postulieren einige Autoren, dass die transcallosale Wirkung zu einer lokalen oder globalen Unterdrückung von Aktivität der Zielhemisphäre führt (Cook, 1984, 1986; Hellige, 1993; Hellige et al., 1998). Vor dem Hintergrund funktioneller Asymmetrien könnte somit die dominante Hemisphäre die Verarbeitungsprozesse in der subdominanten Hemisphäre unterdrücken und sich so gegen mögliche Interferenzen durch diese schützen. Eine ausgeprägtere callosale Verbindung würde also zu einer Vergrößerung von behavioralen Asymmetrien beitragen.

Für andere Autoren führt interhemisphärische Übertragung allerdings zu einer Steigerung der kontralateralen Aktivität (Guiard, 1980; Kinsbourne, 2003; Liederman, 1995, 2003; Yazgan et al., 1995). Folgt man beispielsweise der neueren Ausarbeitung des Lateralitätsmodells von Kinsbourne (1970a; 1970b; 2003), so begünstigt das Corpus callosum einen Aktivitätsausgleich (*Equilibration*) zwischen den Hemisphären. Ein durch subkortikale Prozesse ausgelöstes Aktivierungsungleichgewicht wird durch eine aktivierende callosale Übertragung reduziert, um so die andere Hemisphäre reaktionsbereit zu halten. Da zudem angenommen wird, dass die Aktivierung der Hemisphäre mit der Ausrichtung der Aufmerksamkeit in den kontralateralen „sensorischen Raum“ assoziiert ist, resultieren beobachtbare behaviorale Asymmetrien insbesondere aus Aktivierungsunterschieden zwischen den Hemisphären (und sind nur bedingt Ausdruck zugrunde liegender funktioneller Asymmetrien beider Hemisphären). Eine ausgeprägtere interhemisphärische Verbindung würde hiernach eine bessere Equilibration unterstützen, die mit einer reduzierten behavioralen Asymmetrie einhergehen würde (vgl. auch Liederman, 2003).

Tabelle 2-6: Überblick über die Bedeutung, die dem Corpus callosum im Kontext behavioraler Asymmetrien zugeschrieben wird.

Aufgabe	Auswirkung einer ausgeprägteren Verbindung	Autoren
Interhemisphärischer Informationstransfer	weniger Übertragungsverluste bedingen reduzierte behaviorale Asymmetrie	z. B. Sperry, 1962; Sperry et al., 1969; Zaidel, 1983
	oder mehr Interferenzen von subdominater Hemisphäre	z. B. Clarke et al., 1993
Modulation kontralateraler Aktivität	Inhibition kontralateraler Aktivierung führt zur ausgeprägteren Asymmetrie (Abschirmung)	z. B. Cook, 1984, 1986; Hellige, 1993; Hellige et al., 1998
	oder die Equilibration der Aktivierung führt zur Reduktion der Asymmetrie	z. B. Kinsbourne 2003; Liedermann 1995

Anmerkung: Behaviorale Asymmetrien, die sich im Experiment manifestieren, müssen als Interaktion aus zugrunde liegender funktioneller Asymmetrie und callosalen Effekten verstanden werden. Folglich hängt es von der angenommen Funktion des Corpus callosum, wie sich interindividuelle Variationen in der Stärke oder Qualität der interhemisphärischen Verbindung auf die beobachtbaren Asymmetrien auswirken.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass eine Reihe von Theorien aufgestellt wurden, die verschiedene Funktionen des Corpus callosum annehmen. Diese führen teilweise zu gegenläufigen Vorhersagen über den Zusammenhang von behavioralen Asymmetrien und der Stärke der interhemisphärischen Verbindung (vgl. Tabelle 2-6). Es sei hier allerdings darauf hingewiesen, dass sich die einzelnen Modelle nicht unbedingt gegenseitig ausschließen. So ist beispielsweise eine Doppelfunktion des Corpus callosum denkbar, in der es sowohl den Austausch von Informationen als auch eine interhemisphärische Modulation von Aktivität erlaubt (Banich, 1998; Hellige, 1993; Hellige et al., 1998; Hugdahl, 2003a; Schüz und Preißl, 1996). In Kapitel 2.1.2 konnte gezeigt werden, dass eine hohe Variabilität callosaler Axone hinsichtlich Innenradius und Myelinisierung besteht. Das hieraus resultierende weite Spektrum an möglichen interhemisphärischen Übertragungszeiten lässt die Spekulationen zu, dass schnellleitende dicke Axone möglicherweise den Informationstransfer übernehmen, während die langsameren Axone für den weniger zeitkritischen Austausch im Rahmen der interhemisphärischen Modulation in Frage kommen. Ähnlich verweist Hellige (1993; Hellige et al., 1998) auf die Nützlichkeit einer möglichen Doppelfunktion transcallosaler Interaktion: die relevante Information könnte zu Beginn eines Verarbeitungsschrittes ausgetauscht werden, während eine

kontralaterale Hemmung (mit einer Isolation späterer Schritte) mögliche Interferenzeffekte vermeiden würde. Auch für Hugdahl (2003a) dient das Corpus callosum nicht nur dem interhemisphärischen Transfer sensorischer Informationen, sondern ist darüber hinaus eine wichtige Komponente in der Lenkung von Aufmerksamkeitsprozessen (siehe auch Diskussion zur Studie 4, Kapitel 4.4.5.3). Dem Corpus callosum wird somit eine wichtige Rolle in der dynamischen interhemisphärischen Kontrolle der Verarbeitung von Umweltreizen zugeschrieben.

2.2.7.2 Experimentalpsychologische Verhaltensmaße und das Corpus callosum

Analog zur Vorgehensweise bei der Untersuchung von „S*plit-brain*“-Patienten, wird auch bei gesunden Probanden versucht, auf der Basis experimental-psychologischer Verfahren, Rückschlüsse auf funktionelle Asymmetrien des Gehirns zu ziehen (zum Überblick siehe Bryden, 1988a; Hellige, 1993; Zaidel und Iacoboni, 2003b). Die Paradigmen sind dabei zumeist so aufgebaut, dass sich sowohl die initiale Stimulation als auch die Antwortreaktion selektiv einer Hemisphäre zuordnen lassen (alternative Ansätze siehe z. B. Abschnitt 2.2.7.2.5). Eine selektive Stimulation kann hierbei aufbauend auf die Anatomie der afferenten Verbindungen durch eine lateralisierte (für visuelle oder somatosensorische Modalitäten) oder dichotische (auditorische Modalität) Darbietung der Reize erfolgen (Brodal, 1981; Kretschmann und Weinrich, 1991; Wexler, 1988). Eine selektive Zuordnung der Antwort ergibt sich z. B. für manuelle Reaktionen aus der bekannten kontralateralen Steuerung der distalen Skelettmuskulatur (Davidoff, 1990; Porter und Lemon, 1993). Typischerweise ergeben sich in solchen Experimenten so genannte behaviorale Asymmetrien: Geschwindigkeits- (z. B. in der Reaktionszeit) oder Qualitätsunterschiede (z. B. in der Fehlerzahl) der Reaktionen. Da bei gesunden Probanden davon auszugehen ist, dass die anfänglich ausschließlich unilateral präsente Information in die jeweils andere Hemisphäre übertragen wird, kann jedoch nicht, wie bei „*Split-brain*“-Patienten, direkt von behavioralen auf funktionelle Hemisphärenunterschiede geschlossen werden. Vielmehr sind diese immer als eine Kombination aus Hemisphärenunterschieden und interhemisphärischer Interaktion zu interpretieren (Bradshaw und Nettleton, 1983; Hellige, 1993; Zaidel, 1983).

Besonders deutlich wird dies bei der Gegenüberstellung der beiden klassischen Modelle zur Erklärung behavioraler Asymmetrien (Zaidel, 1983): dem Modell callosaler Weiterleitung („*callosal relay*“) und dem Modell des direkten Zugriffs („*direct access*“). Im Rahmen des „*Callosal-relay*“-Modells wird davon ausgegangen, dass lediglich die spezialisierte Hemisphäre die entsprechende Information verarbeiten kann. Gelangt die Information also zunächst in die nicht-spezialisierte Hemisphäre, so muss diese vor einer tiefergehenden Verarbeitung über das Corpus callosum in die dominante Hemisphäre transferiert werden. Bei dieser Weiterleitung der Information kommt es allerdings zu einer zeitlichen Verzögerung und/oder zum Verlust der Deutlichkeit des Signals. Dies führt zu einer schnelleren oder effektiveren Stimulusverarbeitung in den experimentellen Bedingungen, die ohne einen solchen ersten Transfer auskommen, also bei direkter Stimulation der dominanten Hemisphäre. Folgt man hingegen dem „*Direct-access*“-Modell, so verarbeitet diejenige Hemisphäre die Information, welche diese zuerst empfängt. Geschwindigkeit und Güte der Stimulusverarbeitung sind hier von der Effizienz der direkt stimulierten Hemisphäre abhängig. Geht man davon aus, dass der durchzuführende Antwortmodus keine der beiden Hemisphären bevorzugt, so ist nach beiden Modellen die Richtung der behavioralen Asymmetrie als Richtung der funktionellen Asymmetrie zu interpretieren. Während der Grad des Vorteils im Rahmen des „*Callosal-relay*“-Modells vollständig auf Übertragungsverluste zurückgeführt werden kann, wird dieser im „*Direct-access*“-Modell als Indikator der unterschiedlichen Effizienz beider Hemisphären interpretiert. Es kommt also auf das zugrunde gelegte Modell an, wie die behavioralen Verhaltensdaten zu interpretieren sind.

In den folgenden Abschnitten geht es nun um die Darstellung von Studien, die versucht haben, einen direkten Zusammenhang zwischen experimentalpsychologischen Verhaltensdaten und der strukturellen Variabilität des Corpus callosum aufzudecken. Hierzu wurde eine Gliederung gewählt, die sich an den verwendeten Paradigmen orientiert.

2.2.7.2.1 Die tachistoskopische Halbfeldstimulation

Die *tachistoskopische Halbfeldstimulation* (griech. *tachistos* für schnell und *skopia* für schauen, spähen) ist ein häufig verwendetes experimentalpsychologisches Paradigma zur Erfassung behavioraler Asymmetrien. Hierbei werden visuelle Stimuli (z. B. Buchstaben, Worte oder Bilder) kurzzeitig (unter 200 ms) im linken oder rechten Gesichtfeld dargeboten. Diese lateralisierte Präsentationstechnik ermöglicht aufgrund der anatomischen Verschaltungen des visuellen Systems eine selektive Stimulation einer der beiden Großhirnhemisphären. Während retinale Zellen der Fovea in die primären visuellen Rindenareale beider Hemisphären projizieren, ziehen entsprechende Projektionen peripherer Areale lediglich in eine Hemisphäre: die nasal zur Fovea gelegenen Retinaareale kreuzen (im Chiasma opticum) jeweils in die kontralaterale Hemisphäre, wohingegen temporal zur Fovea gelegenen Areale ausschließlich Verbindungen zu ipsilateralen Sehrinde besitzen (Brodal, 1981; Kretschmann und Weinrich, 1991). Folglich gelangen extrafoveale Eindrücke des rechten visuellen Gesichtsfeldes zunächst selektiv in die linke Hemisphäre, wohingegen Eindrücke des linken ausschließlich die rechte Hemisphäre erreichen. Darüber hinaus sollen kurze Darbietungszeiten verhindern, dass die Probanden durch selbst initiierte Augenbewegungen auch die Fovea oder Retinaareale des jeweils anderen visuellen Halbfeldes stimulieren.

Die Antwort der Probanden erfolgt durch verbale Äußerungen oder durch manuelle Reaktionen, wobei sowohl die Antwortgüte als auch die Reaktionszeiten erfasst werden können. Für den verbalen Antwortmodus ergeben sich zwei experimentelle Bedingungen (Stimulation des linken bzw. rechten visuellen Feldes), während für manuelle Reaktionen vier Bedingungen realisiert werden können, die sich aus dem Vierfelderschema mit den Faktoren Präsentationsseite und Reaktionshand ergeben. Folgt man der verbreiteten Modellvorstellung, so erfolgt die Steuerung einer verbalen Antwort (zumindest bei Rechtshändern) ausschließlich in der linken Hemisphäre (Hellige, 1993; Zaidel, 1983), während die Kontrolle der motorischen Reaktion zumindest für die distale Skelettmuskulatur (also die der Hände) in der kontralateral zur Antworthand gelegenen Hemisphäre liegt (Davidoff, 1990; Porter und Lemon, 1993). Somit lässt sich sowohl der initiale Informationserhalt als auch die Antwortreaktion selektiv einer Hemisphäre zuordnen.

Sprachliche Aufgaben

Sollen die Probanden das tachistoskopisch präsentierte Material (z. B. Buchstaben oder Wörter) hinsichtlich sprachlicher Charakteristika beurteilen (z. B. die Entscheidung ob ein Buchstabe ein Konsonant oder ein Vokal ist), so zeigt sich zumindest bei Rechtshändern ein deutlicher Vorteil des rechten visuellen Feldes (RVF), der auf einer Überlegenheit der linken Hemisphäre bei der Verarbeitung von Sprache beruht (zum Überblick siehe Bryden, 1988a; Hellige, 1993). Nach Wissen des Autors finden sich in der Literatur bisher jedoch erst drei Studien, die den direkten Zusammenhang zum Aufbau des Corpus callosum untersucht haben (J. M. Clarke und Zaidel, 1994; Hellige et al., 1998; Kertesz et al., 1987).

Kertesz et al. (1987) untersuchten mit der Methode der visuellen Halbfeldstimulation eine Gruppe von insgesamt 100 Probanden. Aufgabe war es, tachistoskopisch dargebotene, kurze Worte zu identifizieren und diese laut vorzulesen, wobei die Zeit bis zum Einsetzen der Stimme als Reaktionszeit gewertet wurde. Die Autoren fanden keine substanzielle Korrelation zwischen den aus den gemessenen Reaktionszeiten berechneten Asymmetrieindizes und der median-sagittal bestimmten Schnittfläche des Corpus callosum. Da in der Veröffentlichung allerdings die Darstellung der behavioralen Ergebnisse fehlt, ist nicht erkennbar, ob das Paradigma zuverlässig den erwarteten Vorteil des rechten visuellen Feldes erbracht hat. Zudem bestand die untersuchte Stichprobe etwa zur Hälfte aus Personen, welche die linke Hand als Schreibhand benutzen. Der somit hohe Linkshänderanteil erschwert die Interpretation der Ergebnisse zusätzlich, da dies die Wahrscheinlichkeit erhöht, Personen mit atypischer, rechtsseitiger Sprachlateralisierung in der Stichprobe zu haben (z. B. Bryden, 1988b; Pujol, Deus, Losilla und Capdevila, 1999; Risse, Gates und Fangman, 1997 - siehe auch Studie 2, Kapitel 4.2).

Clarke und Zaidel (1994) untersuchten die funktionelle Relevanz callosaler Variabilität mit einer lexikalischen Entscheidungsaufgabe, in der die 60 Probanden (30 Rechts- und 30 Linkshänder) entscheiden mussten, ob es sich bei den lateralisiert dargebotenen Worten um ein Substantiv handelte („*Go/Nogo*“-Design). Zusätzlich wurde vor jedem Zielreiz ein weiteres Wort („*Prime*“) kurzzeitig lateralisiert dargeboten, das entweder assoziativ mit dem nachfolgenden Zielwort verbunden war

oder nicht. Der Prime sollte von den Probanden nicht beachtet werden. In Übereinstimmung mit der zu erwartenden linkshemisphärischen Dominanz für die Verarbeitung sprachlicher Reize, zeigte sich ein signifikant höherer Prozentsatz richtiger Entscheidungen für Worte, die ins RVF präsentiert worden waren. Erwartungskonform ergab sich zudem ein signifikanter Primingeffekt mit einer höheren Anzahl korrekter Entscheidungen für Zielworte, die assoziativ mit dem vorausgehenden Prime verknüpft waren. In einem nächsten Schritt korrelierten die Autoren den Grad des RVF-Vorteils, parametrisiert in einem Lateralitätsindex, mit der Schnittfläche des Corpus callosum auf sagittalen MRT-Aufnahmen der Probanden. Hierbei zeigten sich jedoch weder für das gesamte Corpus callosum noch für seine Subregionen ein substanzieller Zusammenhang. Auch die getrennte Analyse für Geschlechts- und Händigkeitssubgruppen oder die Größenrelativierung der Subregion an der Gesamtfläche des Corpus callosum ergaben keine statistisch signifikanten Assoziationen.

Die dritte Studie stammt von Hellige et al. (1998) und wurde an 30 männlichen Rechtshändern durchgeführt. Das Paradigma bestand aus der Identifikation von sinnlosen Konsonant-Vokal-Konsonant-Buchstabenfolgen (z. B. DAG), die kurzzeitig unilateral dargeboten wurden. Die Antwort der Probanden erfolgte verbal. Die Anzahl der gemachten Fehler wurde bestimmt, wobei sich erwatungsgemäß eine geringere Fehlerzahl nach Präsentation der Reize ins RVF zeigte. Der aus den Fehlern berechnete Lateralitätsindex wurde schließlich mit makrostrukturellen Maßen des Corpus callosum (Flächenmaße verschiedener Subregionen sowie Dicke des Corpus callosum in der Mitte des Truncus) korreliert. Hierbei zeigte sich über alle callosale Regionen hinweg eine positive Korrelation zwischen den erhoben Strukturmaßen und dem berechneten Lateralitätsindex, die jedoch lediglich für die Dicke des Truncus das Signifikanzniveau erreichte (r = 0,37). Je größer der Vorteil des RVF (weniger Fehler), desto dicker war der Truncus. Ergänzend zeigte sich in einer nach Stimulationsseiten getrennten Analyse, dass die Fehlerzahl nach Stimulation des linken visuellen Feldes deutlich positiv sowohl mit der Fläche des Corpus callosum in verschiedenen Subregionen (Truncus und Isthmus; r jeweils > 0,39) als auch mit dessen Dicke korrelierte (r = 0,57), während keine Assoziationen zur Leistung nach Rechtsfeldstimulation bestanden. Ein größerer Mittelteil des Corpus callosum ging also mit einer schlechteren Leistung der rechten Hemisphäre einher. Dieser Zusammenhang kann als Anzeichen für eine Rolle des Corpus callosum bei der

Abschirmung der dominanten Hemisphäre von störenden Interferenzen durch die subdominante Hemisphäre gewertet werden.

Nicht-sprachliche Aufgaben

Wie oben bereits angedeutet, weisen Untersuchungen an Patienten mit unilateralen Läsionen oder durchtrenntem Corpus callosum sowie Studien an gesunden Probanden darauf hin, dass komplexe visuospatiale Aufgaben besser von der rechten als von der linken Hemisphäre gelöst werden. Übereinstimmend hiermit findet sich mit der visuellen Halbfeldstimulation in der überwiegenden Mehrheit von Experimenten ein Vorteil des linken visuellen Feldes beispielsweise für die Lokalisation von Punkten, die Einschätzung von Winkeln, die mentale Rotation von geometrischen Figuren oder die Diskrimination komplexer Formen (Bryden, 1982, 1988a; Gazzaniga, 2000; Hellige, 1993).

Bisher wurde die Abhängigkeit des Vorteils des linken visuellen Feldes von natürlich auftreten Variationen des Corpus callosum jedoch erst in einer Studie direkt untersucht. Clarke und Zaidel (1994) verwendeten hierbei eine lateralisierte Formdiskriminationsaufgabe. So sollten die 60 untersuchten Probanden (30 Links- und 30 Rechtshänder) entscheiden, ob zwei kurzzeitig präsentierte Polygonfiguren (die so genannten *Vanderplas*-Figuren) identisch waren oder nicht. Hierbei wurden die beiden Figuren simultan entweder im RVF oder im linken visuellen Feld (LVF) dargeboten (unilaterale Bedingungen), oder es wurde je eine im linken und eine im rechten visuellen Feld präsentiert (bilaterale Bedingung). Die Antworten wurden manuell gegeben, wobei die Antworthand intraindividuell abgewechselt wurde. Die Varianzanalyse der Daten erbrachte einen signifikanten Haupteffekt der Präsentationsbedingung: der Prozentsatz richtiger Entscheidungen war am höchsten in der bilateralen Bedingung, während im Gegensatz zu frühren Studien, die dasselbe Stimulusmaterial verwendeten (vgl. Bryden, 1982), kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden unilateralen Bedingungen zu finden war. Da die Varianzanalyse darüber hinaus keinen Haupt- oder Interaktionseffekt unter der Beteiligung der Faktoren Händigkeit und Geschlecht erbrachte, kann das Fehlen eines Vorteils des linken visuellen Feldes nicht auf diese beiden Variablen zurückgeführt werden. Obwohl der erwartete Effekte nicht gefunden wurde,

korrelierte die Differenz beider Bedingungen (RVF-LVF) positiv mit der mediansagittalen Schnittfläche des gesamten Corpus callosum ($r = 0{,}33$) und insbesondere mit der Größe des posterioren Truncus ($r = 0{,}41$). Da je etwa die Hälfte der untersuchten Probanden einen LVF- bzw. RVF-Vorteil aufwiesen, waren somit sowohl Richtung als auch Ausprägungsgrad der behavioralen Asymmetrie mit dem Aufbau des Corpus callosum assoziiert. Der Vorteil zugunsten des RVF war mit einem größeren, der Vorteil des LVF mit einem kleineren Corpus callosum assoziiert.

2.2.7.2.2 Das Poffenberger-Paradigma

Der Experimentalpsychologe A. T. Poffenberger (1912) beschrieb erstmals die Möglichkeit, nur durch die Messung manueller Reaktionszeiten auf kurzzeitig extrafoveal dargebotene Stimuli, interhemisphärische Transferzeiten bestimmen zu können. Poffenberger präsentierte seinen Probanden einfache Lichtreize mit unterschiedlichen Abständen (nach links oder rechts versetzt) zu einem Fixationskreuz, auf welche entweder mit der linken oder der rechten Hand reagiert werden sollte. Dabei stellte er fest, dass die Reaktionen schneller waren, wenn Stimulusseite und Reaktionsseite (z. B. links vom Fixationskreuz und Reaktion mit linker Hand) übereinstimmten, als wenn dies nicht der Fall war. Eine Erklärung dieses Phänomens sah Poffenberger im kontralateralen Aufbau des visuellen und des motorischen Systems. Die lateralisiert zu einem Fixationskreuz dargebotenen Lichtreize gelangen zunächst in die kontralaterale Hemisphäre. Soll nun mit der ipsilateral zur Stimulationsseite gelegenen Hand reagiert werden (*ungekreuzte Bedingung*), so befindet sich die visuelle Information bereits in jener Hemisphäre, die auch die motorische Reaktion steuert. Soll hingegen mit der kontralateralen Hand reagiert werden (*gekreuzte Bedingung*), so muss zusätzlich ein interhemisphärischer Transfer vollzogen werden, damit die verantwortliche Hemisphäre reagieren kann.

Für die weitere Interpretation der Daten ging Poffenberger davon aus, dass sowohl die visuelle Reizverarbeitung als auch die motorische Reaktion von beiden Hemisphären gleich effizient verarbeitet bzw. gesteuert werden können. Das Paradigma kann somit als ein Spezialfall der tachistoskopischen Halbfeldstimulation angesehen werden, wobei jedoch, aufgrund des einfachen Reizmaterials, eine funktionelle Symmetrie beider Hemisphären erwartet wird. Verbunden mit der

Annahme äquivalenter afferenter visueller und efferenter motorischer Reizleitungen beider Hemisphären, resultiert somit ein Vorstellungsmodell, das dem „*Direct-access*“-Modell ähnelt (Zaidel, 1983). Reaktionszeitdifferenzen zwischen gekreuzter und ungekreuzter Bedingung können hierauf aufbauend direkt auf den interhemisphärischen Transfer zurückgeführt werden, der sich für die Motorkontrolle in den so genannten gekreuzten Bedingungen notwendigerweise ergibt. Dieser Logik folgend, schätzte Poffenberger (1912) die benötigte Transferzeit, indem er die gemittelte Reaktionszeit der beiden ungekreuzten von den gekreuzten Bedingungen subtrahierte (CUD; „*crossed-uncrossed difference*“).

In Folge des Berichtes aus dem Jahre 1912, ist eine große Anzahl von Studien veröffentlicht worden, die sich, basierend auf Poffenbergers Paradigma, mit der Messung interhemisphärischer Transferzeit beschäftigten (zum Überblick siehe z. B. Berlucchi, Aglioti, Marzi und Tassinari, 1995; Braun, 1992; Hoptman und Davidson, 1994; Zaidel und Iacoboni, 2003b). Metaanalysen dieser Studien ergeben eine durchschnittliche CUD von 3 bis 4 ms (Bashore, 1981; Marzi, Bisiacchi und Nicoletti, 1991). Folgt man den in Kapitel 2.1.2 dargestellten Schätzungen, so sind diese Transferzeiten ausschließlich von dicken, stark myelinisierten Axonen realisierbar. Nimmt man die Validität des Poffenberger-Paradigmas an, so liefert die CUD somit „*an instance of fastest possible interhemispheric communication*“ (Berlucchi et al. 1995, S. 925). Auch wenn die schnellleitenden Axone nur einen geringen Anteil callosaler Axone ausmachen, ist nicht auszuschließen, dass diese genügen, um einen derart schnellen Informationstransfer zu gewährleisten.

Schädigung des Corpus callosum und das Poffenberger-Paradigma

In Untersuchungen an Patienten mit kongenitaler Agenesie (Aglioti, Berlucchi, Pallini, Rossi und Tassinari, 1993; Barr, Hamm, Kirk und Corballis, 2005; J. M. Clarke und Zaidel, 1989; Di Stefano, Sauerwein und Lassonde, 1992; Rugg, Milner und Lines, 1985; Tassinari et al., 1994) oder mit einer kompletten Durchtrennung des Corpus callosum (Aglioti et al., 1993; J. M. Clarke und Zaidel, 1989; Iacoboni und Zaidel, 1995; Sergent und Myers, 1985; Tassinari et al., 1994) zeigt sich zumeist eine deutlich verlängerte CUD von 10 bis 51 ms bzw. 29 bis 96 ms. Die nicht direkt stimulierte Hemisphäre reagiert, wenn auch verzögert, somit auch in Abwesenheit

eines intakten Corpus callosum. Da bei den Patienten mit Callosotomie häufig auch zusätzlich die Commissura anterior durchtrennt worden ist, muss davon ausgegangen werden, dass die hierfür nötige Information auch über subkortikale interhemisphärische Verbindungen ausgetauscht werden kann, oder dass ipsilaterale Projektionen auch für die temporalen Anteile des peripheren visuellen Feldes (z. B. verschaltet über den Colliculus superior) bestehen. Da bei intakten interhemisphärischen Verbindungen der Informationstransfer über das Corpus callosum erfolgt, sind diese alternativen Bahnen jedoch nach Clarke und Zaidel (1989) vernachlässigbar, so dass die CUD von den Autoren weiterhin als Maß der interhemisphärischen Transferzeit interpretiert werden kann.

Vor dem Hintergrund der topografischen Organisation des Corpus callosum wird auch die Frage interessant, welche Subregionen nötig sind, um einen schnellen Austausch zu gewährleisten (Iacoboni und Zaidel, 2003; Zaidel und Iacoboni, 2003c). Insbesondere Untersuchungen an Patienten mit partiellen Läsionen des Corpus callosum können dabei ergänzende Hinweise dafür liefern, ob es sich bei der gemessenen CUD um eine visuelle oder eine motorische Übertragung handelt. In unabhängigen Studien an zwei Patienten mit partieller Durchtrennung der vorderen und mittleren Bereiche des Corpus callosum, zeigte sich trotz jeweils intaktem Splenium eine deutliche Erhöhung der CUD (Di Stefano et al., 1992; Iacoboni, Fried und Zaidel, 1994). Die Unversehrtheit des Splenium und somit der interhemisphärischen Verbindungen zwischen visuellen Rindenarealen, scheint also nicht zu genügen, um einen schnellen interhemisphärischen Austausch im Rahmen des Poffenberger-Paradigmas zu gewährleisten. Gegen eine hieraus resultierende Interpretation der CUD als motorisches Transfermaß, sprechen allerdings die Ergebnisse einer größer angelegten Studie an insgesamt sieben Patienten (Tassinari et al., 1994). Obschon den hier untersuchten Patienten der anteriore Anteil des Corpus callosum (erst 30 bis 80 % bezogen auf die Gesamtlänge) fehlte, konnte keine Erhöhung der CUD festgestellt werden. Insbesondere genügte bei mindestens einem der hierbei untersuchten Patienten das Vorhandensein eines unbeschädigten Splenium (ca. hintere 20 %), um eine unauffällige CUD zu erzielen. Zudem zeigte sich nur bei einem der untersuchten Patienten mit partieller Durchtrennung (Truncus und Splenium intakt) überhaupt eine moderate Verlängerung (14 ms) der gemessenen CUD. Da dieser Patient jedoch zusätzlich unter anderen

pathologischen Auffälligkeiten in parietalen und okzipitalen Hirnregionen litt, ist nicht klar, ob die verlängerte CUD unter Umständen hierauf zurückzuführen ist.

Variationen des intakten Corpus callosum und das Poffenberger-Paradigma

Der Einfluss von natürlich auftretenden Variationen callosaler Morphologie auf die CUD ist vor dem in Kapitel 4.3 dargestellten Bericht (Studie 3) bisher erst von einer weiteren Arbeitsgruppe überprüft worden. Schulte et al. (Schulte, Pfefferbaum und Sullivan, 2004; Schulte, Sullivan, Muller-Oehring, Adalsteinsson und Pfefferbaum, 2005) untersuchten insgesamt 13 gesunde Probanden mit dem Poffenberger-Paradigma und setzten die ermittelten Übertragungszeiten sowohl zur Makrostruktur als auch zu Diffusionsdaten des Corpus callosum in Beziehung. Hierbei zeigte sich eine signifikante negative Korrelation der mediansagittalen Schnittfläche der gesamten Struktur sowie der Truncus Subregion mit der CUD (jeweils r = -0,50). Bezogen auf die Mittlere Diffusion zeigte sich ein statistisch signifikanter positiver Zusammenhang über das gesamte Corpus callosum (r = 0,62) sowie für Genu (r = 0,71) und Splenium (r = 0,47) nicht jedoch für den Truncus (r = 0,12). Signifikante negativen Korrelationen von CUD ergaben sich mit der Fraktionale Anisotropie gemessen für die Gesamtstruktur (r = -0,54) sowie für die Subregionen Genu (r = -0,48) und Splenium (r = -0,51), nicht jedoch für den Truncus (r = -0,11). Interpretiert man eine erhöhte Mittlere Diffusion bei parallel verminderter Fraktionaler Anisotropie als Hinweis auf die Präsenz weniger Axone oder auf eine verminderte Myelinisierung, so sprechen sowohl die makro- als auch die mikrostrukturellen Resultate dafür, dass eine reduzierte interhemisphärische Verbindung mit längeren Übertragungszeiten einhergeht.

Im Gegensatz hierzu konnten die von Schulte et al. (2004, 2005) beschriebenen Zusammenhänge nicht in Studie 3 der hier vorliegenden Arbeit (Kapitel 4.3) bestätigt werden. So konnte weder für die Fläche noch für die Diffusionseigenschaften des Corpus callosum ein substanzieller Zusammenhang mit der CUD gefunden werden. Bei einer Stichprobe von 42 männlichen Rechtshändern sind die in Studie 3 präsentierten Ergebnisse, allerdings an einer weitaus größeren und zudem hinsichtlich Alter, Geschlecht und Händigkeit homogeneren Probandengruppe, erzielt worden. Nimmt man die von Schulte et al. gefundenen empirischen

Korrelationen als Schätzer der Populationseffektgröße, so konnten die berichteten Zusammenhänge trotz ausreichender Teststärke nicht repliziert werden. Somit sprechen die in Studie 3 gewonnenen Resultate mit einer hohen Wahrscheinlichkeit gegen große Zusammenhänge zwischen struktureller callosaler Variabilität und der CUD zumindest bei rechtshändigen Männern. Zukünftige Studien müssen allerdings zeigen, ob höhere Zusammenhänge bei Frauen oder in Abhängigkeit vom Alter bestehen.

2.2.7.2.3 Die dichotische Stimulation

Die Methode der lateralisierten Darbietung zur selektiven Stimulation einer Hemisphäre ist nicht ohne weiteres auf die Stimulation mit akustischen Stimuli übertragbar. Vielmehr haben lateralisiert monaural präsentierte akustische Reize immer Zugang zu beiden Hemisphären, da es unter anderem vom Nucleus cochlearis sowohl Verschaltungen zum kontralateralen als auch zum ipsilateralen Corpus geniculatum mediale des Thalamus und somit zu beiden auditorischen Rindenarealen gibt (Brodal, 1981; Kretschmann und Weinrich, 1991). Allerdings gibt es ein experimentalpsychologisches Paradigma von dem angenommen wird, dass es eine funktionelle Unterdrückung der ipsilateralen Bahnen bedingt und so zu einem selektiv kontralateralen Informationstransfer führt (Überblick siehe Wexler, 1988): die Methode der dichotischen Stimulation.

Der Begriff dichotische Stimulation (engl. „*dichotic listening*“) bezeichnet eine Reihe von Verfahren, denen gemeinsam ist, dass den Probanden zwei (*di*-) verschiedene auditorische Reize simultan – je einen auf das linke und einen auf das rechte Ohr (griech. *oto* für Ohr) – dargeboten werden. Ursprünglich entwickelt zur Simulation von Aufmerksamkeitsbelastung bei Fluglotsen, wurde die Methode bald für neuropsychologische Untersuchungen verwendet. In ihrer ersten Studie untersuchte Doreen Kimura (1961a; 1961b) Epilepsiepatienten vor der Resektion von Anfallsherden im Temporallappen. Dabei zeigte sich, dass Patienten mit linkshemisphärischer Sprachdominanz, nachgewiesen mit dem Sodium-Amytal-Test, Stimuli des rechten Ohres genauer wiedergeben konnten als Stimuli des linken Ohres. Hingegen ging eine rechtshemisphärische Sprachdominanz mit einem Vorteil für die Wiedergabe von Stimuli des linken Ohres einher.

Inzwischen gibt es eine Reihe von Verfahren oder Paradigmen, die man unter der Methode der dichotischen Stimulation zusammenfassen kann. Mögliche Einteilungskriterien sind die Art des Stimulusmaterials, die Anzahl der Stimuluspaare pro Durchgang, das Antwortformat und die Instruktion (Bryden, 1982, 1988b). Als Stimulusmaterial werden entweder verbale Reize, wie Zahlen, Konsonant-Vokal-Silben (z. B. /da/ und /ba/) oder Wörter verwendet, oder nonverbale Reize, wie Geräusche, Töne oder kurze Melodien. Je nach Paradigma werden ein bis fünf Stimuluspaare pro Durchgang dargeboten. Die Antwort des Probanden erfolgt entweder frei (verbal oder schriftlich) oder gebunden (Auswahl aus vorgegebenen Wahlantworten). Eine wichtige Einflussgröße bildet die Instruktion. Bei Instruktionen mit gelenkter Aufmerksamkeit (engl. „*forced*“ oder „*focussed attention*“), wird der Proband veranlasst, auf ein bestimmtes Ohr zu achten. Demgegenüber steht es dem Probanden bei Instruktionen ohne Lenkung (engl. „*nonforced*“ oder „*divided attention*“) frei, auf welches Ohr er achtet und welche Stimuli er wiedergibt. Das Bewertungskriterium ist bei allen Verfahren die Anzahl der korrekt reproduzierten bzw. erkannten Stimuli, die für beide Ohren getrennt ausgewertet werden. Die Leistungen beider Ohren werden schließlich über einfache Differenzbildung oder mittels Lateralitätsindizes zueinander in Beziehung gesetzt.

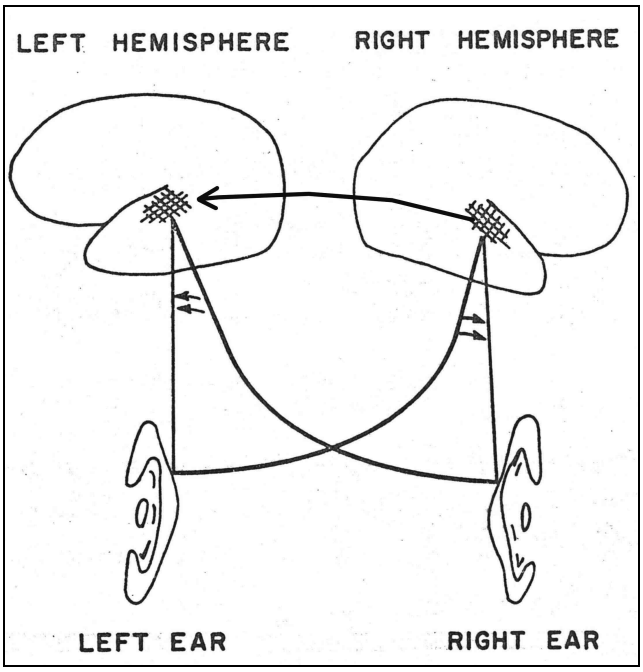

Abbildung 2-6: Eine Schematische Darstellung des strukturellen Modells. Die stärkere Ausprägung der kontralateralen Bahnen und die damit einhergehende Suppression der ipsilateralen Bahnen während dichotischer Stimulation, wird durch die kleinen Pfeile symbolisiert. Akustische Information des rechten Ohres gelangt aufgrund der Suppression somit ausschließlich in die linke, sprachdominante Hemisphäre. Die Information des linken Ohres gelangt zunächst in die rechte Hemisphäre und erst in der Folge über das Corpus callosum in die linke (großer Pfeil). Dieser Umweg soll für den Vorteil des rechten Ohres bei dichotischer Stimulation mit sprachlichen Reizen verantwortlich sein (ergänzte Abbildung aus Kimura, 1967, S.174).

Über all diese verschiedenen Verfahren hinweg hat sich für verbales Stimulusmaterial der Vorteil des rechten Ohres als relativ robust erwiesen (Bryden, 1988b; Hugdahl, 1995, 2003b). Die prominenteste Erklärung dieses Effektes ist die strukturelle oder neuroanatomische Theorie von Kimura (Kimura, 1967; Sparks und Geschwind, 1968). Ausgangspunkt dieses Erklärungsmodells ist die Anatomie des auditorischen Systems: Nervenfasern von einem Ohr projizieren sowohl in die kontralateral als auch in die ipsilateral zum Ohr gelegene Hemisphäre. Das strukturelle Modell besagt nun, dass die kontralateralen Projektionen stärker ausgeprägt und effizienter sind, dass also beispielsweise die Information aus dem rechten Ohr stärker in der linken als in der rechten Hemisphäre repräsentiert ist (vgl. Abbildung 2-6). Während einer dichotischen Darbietung kommt es zudem zu einer aktiven Hemmung der schwächeren ipsilateralen Hörbahnen. Während die verbale Information vom rechten Ohr somit direkt über die kontralaterale Bahn in die linke, sprachdominante Hemisphäre gelangt, erreicht die Information vom linken Ohr zunächst ausschließlich die rechte, in der Regel nicht sprachdominante Hemisphäre. Erst durch Übertragung der Information über das Corpus callosum in die linke Hemisphäre kommt es zur (vollständigen) Analyse der sprachlichen Information des linken Ohres. Übertragungsverluste und/oder zeitliche Verzögerung auf dem „Umweg“ über die rechte Hemisphäre erklären somit den Rechtsohrvorteil. Das strukturelle Erklärungsmodell kann somit als ein „*Callosal-relay*“-Modell sensu Zaidel (1983) verstanden werden. Die Richtung des Ohrvorteils indiziert somit die dominante Hemisphäre, während der Grad des Vorteils den Verlust oder die Verzögerungen beim interhemisphärischen Transfer (über das Corpus callosum) widerspiegelt.

Schädigung des Corpus callosum und die dichotische Stimulation

Bei Patienten mit linker Sprachdominanz, deren interhemisphärische Verbindungen operativ durchtrennt wurden, zeigte sich bei dichotischer Stimulation eine Suppression der Information des linken Ohres, d. h. sie können keine bzw. nicht überzufällig viele Linksohrstimuli benennen (J. M. Clarke et al., 1993; Milner, Taylor und Sperry, 1968; Risse et al., 1989; Sparks und Geschwind, 1968; S. P. Springer und Gazzaniga, 1975). Für Rechtsohrstimuli, die, folgt man dem strukturellen Modell, direkt in die linke Hemisphäre transferiert werden, kann jedoch keine Beein-

trächtigung festgestellt werden. Aber nicht nur die komplette Durchtrennung, sondern auch die Demyelinisierung callosaler Axone bei Multipler Sklerose, verweisen auf die spezielle Bedeutung des interhemisphärischen Transfers für Stimuli des linken Ohres. Im Vergleich zu gesunden Probanden zeigen diese Patienten eine Reduktion der Erkennensleistung von Linksohrstimuli, während die Leistung für Rechtsohrstimuli nicht beeinträchtig ist (Lindeboom und ter Horst, 1988; Rao et al., 1989; Rubens, Froehling, Slater und Anderson, 1985). Einen direkten negativen Zusammenhang zwischen dem Grad der erkrankungsbedingten Schädigung des Corpus callosum (Anzahl von Läsionen oder Atrophie) und der Linksohrleistung berichtet eine Reihe von weiteren Studien (Barkhof et al., 1998; Gadea et al., 2002; Pelletier et al., 1993; Reinvang, Bakke, Hugdahl, Karlsen und Sundet, 1994).

Darüber hinaus liefern diese klinischen Studien auch Hinweise darauf, in welcher Subregion des Corpus callosum der Informationstransfer stattfindet. So scheinen insbesondere Läsionen im posterioren Truncus, Isthmus und in anterioren Bereichen des posterioren Fünftel (also des Splenium) zu einer Suppression der Leistung des linken Ohres zu führen (Barkhof et al., 1998; Pollmann et al., 2002; Risse et al., 1989; Sugishita et al., 1995). Damit erweisen sich erwartungsgemäß jene Subregionen des Corpus callosum als relevant, die Axone der temporalen sprachassoziierten Rindenareale bergen (z. B. DeLacoste et al., 1985; Huang et al., 2005; Pandya und Seltzer, 1986).

Variationen des intakten Corpus callosum und dichotische Stimulation

In den meisten Studien, in denen der Einfluss natürlich auftretender Variationen des Corpus callosum auf die dichotischen Stimulation untersucht wurde, gab es keine getrennte Analyse für die Erkennensleistung von Links- und Rechtsohrstimuli. Vielmehr korrelierten die Autoren die mediansagittale Schnittfläche mit der auditorischen Lateralität (dem Lateralitätsindex). Folgt man dem strukturellen Modell und nimmt an, dass ein größeres Corpus callosum mit einem besseren interhemisphärischen Transfer einhergeht, so sollte eine größere Schnittfläche mit einer Reduktion der auditorischen Lateralität verbunden sein. Die Korrelation sollte also negativ sein.

Tabelle 2-7: Überblick über die Studien zum Zusammenhang der auditorischen Lateralität und der mediansagittaler Fläche des Corpus callosum.

Studie	N	%LH	Paradigma	Korrelation im Corpus callosum	
				gesamt	posterior
Clarke et al. (1993)[a]	60	50	CV	-0,14	-0,08/-0,05[b]
	30	0	CV	-0,14	-0,22/-0,18[b]
Hines et al. (1992)	28	43	CV	k.A.	-0,32*[c,d]
Kertesz et al. (1987)	102	50	CV	-0,03	k.A.
Moffat et al. (1998)	16	100	W	n.s.	k.A.
O'Kusky et al. (1988)	50	k.A.[e]	WL	-0,31*	k.A.
Yazagan et al. (1995)	10	0	W	-0,71*	k.A.
Studie 4	42	0	CV	-0,50*	-0,49*[c]

Anmerkung: * in Studie als statistisch signifikant bewertet; k.A.: keine Angaben in der Studie; n.s.: nicht signifikant, aber empirische Korrelation nicht angegeben; N steht für die Anzahl der untersuchten Probanden, %LH für den prozentualen Anteil der Linkshänder. Die Paradigmen sind: Konsonanten-Vokal-Silben (CV), einfache Wortlisten (WL) und Wörter, die sich nur im Anfangsbuchstaben unterscheiden (W). Weitere Indizes bedeuten: (a) Korrelationen sowohl für Gesamtgruppe als auch für Gruppe der Rechtshänder angegeben; (b) erste Korrelation mit Isthmusfläche, zweite mit Spleniumfläche; (c) Korrelation mit der gesamten posterioren Regionen des Corpus callosum; (d) die Autoren verwendeten Betragswerte des Lateralitätsindex zur Berechnung der Korrelation; (e) keine Angaben zur Händigkeit verfügbar.

Wie in Tabelle 2-7 aufgeführt, konnte in vier der sieben Studien der erwartete negative Zusammenhang mit der Fläche des gesamten Corpus callosum oder einer posterioren Subregion gefunden werden (Hines et al., 1992; O'Kusky et al., 1988; Yazgan et al., 1995; sowie Studie 4, Westerhausen et al., in press). Zwei weitere Studien fanden zudem Assoziationen in dieselbe Richtung, die jedoch nicht signifikant wurden (J. M. Clarke et al., 1993; Kertesz et al., 1987). In einer Studie konnte von Moffat et al. (1998) ebenso keine signifikante Korrelation zwischen auditorischer Lateralität und callosaler Fläche gefunden werden. Bedauerlicherweise wurden hier jedoch keine empirischen Korrelationskoeffizienten berichtet und die Untersuchung wurde lediglich an 16 linkshändigen Versuchspersonen durchgeführt.

Bei der Interpretation der bisher berichteten Befunde ist allerdings die Zusammensetzung der Stichprobe zu beachten, die häufig sowohl aus links- als auch aus rechtshändigen Versuchspersonen besteht. So besitzt ein substanzieller

Anteil der Linkshänder eine atypische, rechtsseitige Sprachdominanz (z. B. Pujol et al., 1999; Rasmussen und Milner, 1977; Risse et al., 1997; siehe auch Studie 2, Kapitel 4.2), was sich erwartungsgemäß in einem Linksohrvorteil in der dichotischen Stimulation bei dieser Gruppe zeigt (z. B. Bryden, 1988b; Hugdahl, 1995; Kimura, 1961a). Folgt man dem strukturellen Modell, so sollte bei Personen mit rechtsseitiger Lateralität eine bessere interhemisphärische Verbindung zu einer Zunahme der Leistung für Rechtsohrstimuli führen, was mit einer Reduktion des Linksohrvorteils einhergeht. Da der Vorteil des linken Ohres bei Lateralitätsindizes in der Regel mit negativen Werten angegeben wird, sollte hier also ein größeres Corpus callosum mit einem höheren Wert assoziiert sein. Im Gegensatz zu Personen mit linksseitiger Dominanz (siehe oben), wäre bei rechtsseitiger Sprachdominanz also eine positive Korrelation zu erwarten. Die Hinzunahme von Linkshändern könnte somit zu einer Verzerrung der statistischen Auswertung führen, da sie die Auftretenswahrscheinlichkeit von Personen mit rechtsseitiger Sprachdominanz erhöht. Während zwei Studien diesem Problem durch das Verwenden des Betrags des Lateralitätsindexes (Hines et al., 1991) bzw. durch das Berichten von getrennten Analysen für Links- und Rechtshänder (J. M. Clarke et al., 1993) begegnen, bleibt unklar inwieweit die Korrelationsanalysen von Kertesz et al. (1987) und O'Kusky et al. (1988) hiervon beeinflusst sind. Ebenso haben bei Moffat et al. (1998) sieben der untersuchten Probanden einen Links- und neun einen Rechtsohrvorteil.

Wie oben bereits angedeutet, haben bisher nur wenige Studien den Zusammenhang zur mediansagittalen Fläche des Corpus callosum getrennt für die Erkennensleistung von Stimuli des linken und des rechten Ohres betrachtet. Moffat et al. (1998) berichten von einer negativen Korrelation der Leistung des linken Ohres mit der isthmalen Fläche (r = -0,51) bei der untersuchten Gruppe von 16 Linkshändern. Die Autoren versäumen jedoch, die Ergebnisse unter Berücksichtigung der Sprachdominanz zu analysieren. Clarke et al. (1993) berichten Korrelationen getrennt für die Händigkeitsgruppen. Interessant sind hier vor allem die Ergebnisse bei Rechtshändern, da hier davon ausgegangen werden kann, dass die Sprache in der linken Hemisphäre lokalisiert ist. Die Resultate erwiesen sich jedoch in zweierlei Hinsicht als unerwartet: zum einen korrelierte hier nicht die Leistung des linken, sondern die des rechten Ohres mit der callosalen Fläche, zum anderen waren die Korrelationen in den anterioren und nicht in den posterioren Subregionen signifikant. Die Autoren interpretieren den negativen Zusammenhang mit der Leistung des

rechten Ohres als Indikator einer funktionellen interhemisphärischen Inhibition. Die stärkere interhemisphärische Verbindung führe, bei der Verarbeitung von Informationen aus dem rechten Ohr, zu einer stärkeren Interferenz oder Inhibition der sprachdominanten linken Hemisphäre durch die rechte.

In Studie 4 (Kapitel 4.4, Westerhausen et al., in press) konnte in Übereinstimmung mit dem strukturellen Modell eine positive Korrelation zwischen Erkennensleistung für Linksohrstimuli ($r = 0{,}38$ bis $r = 0{,}44$) und der Größe des Corpus callosum (Gesamtfläche und Flächen aller drei Subregionen) gefunden werden. Zudem zeigte sich ein negativer Zusammenhang zur Rechtsohrleistung, der hier, im Gegensatz zu den Resultaten von Clarke et al. (1993), jedoch nicht im Genu ($r = -0{,}24$, n.s.) sondern nur im Truncus und im posterioren Drittel signifikant wurde ($r = -0{,}38$ bzw. $r = -0{,}44$). Das erhaltene Korrelationsmuster (links positiv und rechts negativ) legt eine Erweiterung des strukturellen Modells nahe. Ein größeres Corpus callosum ermöglicht hiernach nicht nur einen schnelleren oder besseren interhemisphärischen Transfer der Information des linken Ohres in die linke Hemisphäre, es führt möglicherweise zusätzlich zu einer stärkeren Interferenz bei der Verarbeitung der Rechtsohrinformation. Dies wäre in Übereinstimmung mit klinischen Studien, die eine erhöhte Rechtsohrleistung bei Schädigung der interhemisphärischen Verbindungen finden konnten (Gadea et al., 2002; Lindeboom und ter Horst, 1988; Reinvang et al., 1994). Ob diese Interferenz durch eine funktionell inhibierende Wirkung des Corpus callosum entsteht oder das Resultat eines Wettbewerbs um dieselben Verarbeitungsressourcen der linken Hemisphäre darstellt (J. M. Clarke et al., 1993), kann letztlich nicht entschieden werden.

Ebenfalls in Studie 4 (Westerhausen et al., in press) wurde der Zusammenhang zwischen der Performanz bei dichotischer Stimulation und DTI-Maßen des Corpus callosum untersucht. Es konnte eine negative Korrelation zwischen der Anisotropie, gemessen im posterioren callosalem Drittel, und dem Prozentsatz der korrekt wiedergegebenen Stimuli des linken Ohres gefunden werden ($r = -0{,}40$). Interessanterweise konnte der Zusammenhang hier somit sowohl in der erwarteten Subregion des Corpus callosum als auch für das aus dem strukturellen Modell vorhergesagte Ohr gefunden werden. Versucht man eine physiologische Interpretation des Zusammenhangs (siehe Kapitel 3.2.4), so scheint eine bessere Leistung des linken Ohres mit einer reduzierten Dichte an Gewebekomponenten, wie

Myelinmaterial und Axonmembran, im posterioren Corpus callosum einherzugehen. Ein größerer mittlerer Axondurchmesser, der eine schnellere interhemisphärische Übertragung ermöglichen würde, könnte diese Beziehung erklären.

2.2.7.2.4 Der Dichotische Monitoringtest

Im dichotischen Monitoringtest (DMT) werden den Probanden analog zum Vorgehen bei der herkömmlichen dichotischen Stimulation zwei konkurrierende akustische Reize (z. B. Silben oder Worte) simultan aber getrennt auf beiden Ohren präsentiert. Die Aufgabe der Probanden besteht hierbei jedoch darin, nur dann mit einem Tastendruck zu reagieren, wenn sie einen vorher festgelegten Zielreiz auf einem der beiden Ohren erkennen (Clark, Geffen und Geffen, 1988; Geffen und Caudrey, 1981; Geffen, Traub und Stierman, 1978; Jäncke, 1992, 2002; Jäncke, Steinmetz und Volkmann, 1992). Der DMT ermöglicht dabei nicht nur die Ermittlung einer behavioralen auditorischen Asymmetrie (über Treffer- und Fehlerraten), sondern ebenso, auf Basis der gemessenen Reaktionszeiten, eine Abschätzung verschiedener interhemisphärischer Transferzeiten (Jäncke, 2002; Jäncke und Steinmetz, 1994).

Das postulierte Modell basiert wiederum auf dem „*Callosal-relay*“-Modell wobei davon ausgegangen wird, dass lediglich eine (in der Regel die linke) Hemisphäre die Fähigkeit besitzt, zu entscheiden, ob es sich um den Zielreiz handelt oder nicht (vgl. Abbildung 2-7). Folglich muss akustische Information des linken Ohres zur Verarbeitung immer erst von der rechten in die sprachbegabte linke Hemisphäre transferiert werden. Erfolgt die Reaktion mit der linken Hand, so ist nach erkennen des Reizes in der linken Hemisphäre ein zusätzlicher Transfer in die motorischen Areale der rechten Hemisphäre nötig. Der interhemisphärische Transfer geht hierbei mit einem Zeitverlust einher.

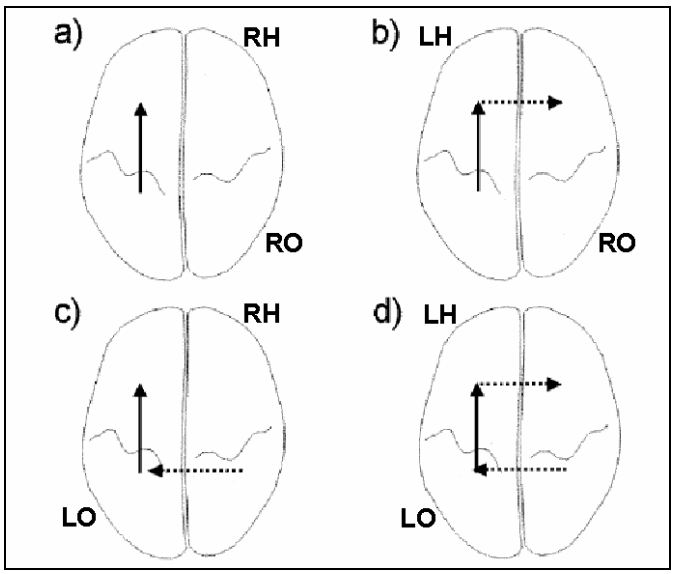

Abbildung 2-7. Schematische Zeichnung zur Darstellung des Informationsflusses im DMT: (a) Zielreizpräsentation rechtes Ohr (RO) und Reaktion mit rechter Hand (RH); (b) Zielreiz rechts, Reaktion linke Hand (LH); (c) Zielreiz linkes Ohr (LO), Reaktion rechts; (d) Zielreiz links, Reaktion links. Durchgezogene Pfeile stehen für intra-, gestrichelte für interhemisphärischen Informationstransfer (Abbildung abgewandelt übernommen aus Jäncke, 2002, S. 312)

Somit sollte die Reaktion mit der rechten Hand nach Zielreizdarbietung für das rechte Ohr (RO_RH) am kürzesten sein, da hier kein Transfer stattfindet, während die Reaktion mit der linken Hand auf einen links dargebotenen Zielreiz (LO_LH) am längsten dauern sollte, da hier zwei interhemisphärische Transferschritte angenommen werden können. Die Reaktionszeiten der beiden anderen Bedingungen (LO_RH, RO_LH) sollten dazwischen liegen. Des Weiteren lassen sich hieraus nach Jäncke und Steinmetz (1994) durch die Berechnung von Reaktionszeitdifferenzen vier Maße der interhemisphärischen Transferzeit („*interhemispheric transfer time*“, IHTT) bestimmen: (1) auditorischer Transfer 1: IHTT_A1 = LO_RH - RO_RH; (2) auditorischer Transfer 2: IHTT_A2 = LO_LH - RO_LH; (3) motorischer Transfer 1: IHTT_M1 = RO_LH - RO_RH; (4) motorischer Transfer 2: IHTT_M2 = LO_LH - LO_RH. Als Mittelwert aus Formel (1) und (2) bzw. (3) und (4) lassen sich in einem zweiten Schritt integrierte Maße für auditorischen bzw. motorischen Transfer bestimmen.

Bisher haben zwei Studien versucht, einen direkten Zusammenhang dieser Transferzeiten mit strukturellen Maßen des Corpus callosum zu finden. Jäncke und Steinmetz (1994) untersuchten 28 Rechts- und 22 Linkshänder mit einem Konsonant-Vokal-DMT. Um mögliche Unterschiede in der Richtung der Sprachlateralisierung auszugleichen, verwendeten die Autoren Betragswerte der berechneten Transferzeiten. Die Analyse der Struktur-Funktions-Beziehung brachte keine signifikanten Korrelationen zwischen den vier Transferzeiten und den makrostruk-

turellen Maßen des gesamten Corpus callosum oder seiner Subregionen. Lediglich die mittlere Reaktionszeit über alle Bedingungen korrelierte signifikant mit der Fläche des Corpus callosum. In Studie 4 (Kapitel 4.4) konnten an einer Gruppe von 40 männlichen Rechtshändern ebenso keine substanziellen Zusammenhänge der erhaltenen Transferzeiten (absolute Zeiten) mit der Mediansagittalfläche oder mit den Diffusionsparametern des Corpus callosum gefunden werden.

Fasst man die beiden Studien unter Berücksichtigung der Teststärke zusammen, so können zumindest mittlere bis hohe Korrelationen in der Population ausgeschlossen werden. Ein bedeutendsamer großer Zusammenhang zwischen auditorischen bzw. motorischen Transferzeiten und dem Aufbau des Corpus callosum wäre somit eher auszuschließen. Wie allerdings in der Diskussion zur Studie 4 ausführlich dargestellt, verweisen die allgemein recht hohen Reaktionszeiten des DMT (> 500 ms) und die Ergebnisse von fMRT-Studien auf die Beteiligung komplexerer Verarbeitungsschritte, die vom Modell nicht vorgesehen sind (vgl. auch Jäncke, 2002; Pollmann, Lepsien, Hugdahl und von Cramon, 2004). Darüber hinaus erscheint auch die vorgeschlagene Berechnung der Transferzeiten problematisch, da zu erwartende Hemisphärenunterschiede nicht kontrolliert werden. Somit kann angezweifelt werden, ob die erhaltenen Indizes (ausschließlich) als Übertragungszeiten zu werten sind (vgl. Kapitel 4.4.5.4).

2.2.7.2.5 Das Interferenzparadigma („*Dual-task*”-Experimente)

Ein weiteres Paradigma zur experimentellen Untersuchung funktioneller Asymmetrien und interhemisphärischer Kommunikation bilden die so genannten „*Dual-task*“-Paradigmen (z. B. Bryden, 1982, 1988a; Hellige, 1993; Kinsbourne und Hiscock, 1983). Hierbei müssen Probanden parallel zwei Aufgaben durchführen, deren Steuerung distinkten Gehirnarealen zugeschrieben wird. Für die Interpretation wird davon ausgegangen, dass beide Aufgaben stärker miteinander interferieren, wenn die bearbeitenden Hirnareale physiologisch eng miteinander verbunden sind, als wenn diese eine weniger stark ausgebildete Verbindung besitzen. So würde beispielsweise Sprechen, als Aufgabe frontaler Areale der linken Hemisphäre, stärker mit Bewegungsaufgaben der rechten Hand in Konflikt treten, als mit Aufgaben, die eine Bewegung der linken Hand verlangen. Typischerweise besteht

ein solches „*Dual-task*“-Experiment aus einer Kontroll- und einer Interferenzbedingung, in denen die Basisaufgabe ohne bzw. mit konkurrierender Parallelaufgabe durchgeführt wird. Aus den Leistungsunterschieden in der Basisaufgabe zwischen beiden Bedingungen lässt sich schließlich die Stärke der Interferenz bestimmen.

Yazgan et al. (1995) testeten eine Gruppe von elf Rechtshändern mit einem verbal-manuellen Interferenzparadigma und setzten das Ergebnis zur median-sagittalen Fläche des Corpus callosum in Beziehung. Als motorische Basisaufgabe verwendeten die Autoren den „*Trail-Making-Test*“ (Teil B), der jeweils getrennt für die linke und die rechte Hand durchgeführt wurde. In der Interferenzbedingung sollten die Probanden zusätzlich zu einer auditiv präsentierten Liste von irregulären Verben die Vergangenheitsform bilden. Da die Sprachfunktion der linken Hemisphäre zugeschrieben werden kann, zeigte sich erwartungsgemäß ein stärkerer Interferenzeffekt auf die Leistung der rechten Hand. Für beide Hände korrelierte der gemessene interferenzassoziierte Zeitanstieg negativ mit der Größe des Corpus callosum (rechte Hand: $r = -0{,}67$; linke Hand: $r = -0{,}73$), wohingegen keine Korrelation für den Asymmetriegrad des Interferenzeffektes (Index: Differenz im Zeitanstieg zwischen beiden Händen) gefunden werden konnte. Für beide Handbedingungen führte also eine reduzierte Ausprägung der interhemisphärischen Verbindungen zu einer Erhöhung der Interferenz. Für die intrahemisphärische Bedingung (Leistung rechte Hand) kann der gefundene Zusammenhang mit der Annahme erklärt werden, dass eine stärkere Lateralisierung mit einer Reduktion der inter- zu Gunsten der intrahemisphärischen Verbindungen assoziiert ist (Galaburda et al., 1990; Rosen et al., 1989). Somit ist ein kleineres Corpus callosum, als Indikator für stärkere intrahemisphärische Konnektivität, zwar korrelativ mit einer stärkeren intrahemisphärischen Interferenz assoziiert, übt aber keinen direkten funktionellen Effekt aus. Wie ein kleineres Corpus callosum zu einer verstärkten Interferenz zwischen den Hemisphären (Leistung der linken Hand) beitragen kann, ist schwer erklärbar und auch die Autoren liefern keine überzeugende Interpretation. Vielmehr verweisen Yazgan et al. (1995) selbst auf die Notwendigkeit einer Validierung ihrer Befunde an einer größeren Stichprobe hin.

In einer kürzlich veröffentlichten Studie wurde schließlich erfolglos versucht die Ergebnisse zu replizieren (Margolis, Donkervoort, Kinsbourne und Peterson,

2006). Unter Verwendung desselben verbal-manuellen Interferenzparadigmas, gelang es weder für Patienten mit Tourette-Syndrom (N = 38) noch für eine gesunde Kontrollgruppe (N = 34), substanzielle Struktur-Funktions-Zusammenhänge zu finden. Somit sorgt diese Arbeit sowohl durch einer größere Stichprobe, als auch aufgrund der Verwendung modernerer MRT- und Auswertungsmethoden bei der Vermessung des Corpus callosum, für eine deutliche Relativierung der Ergebnisse von Yazgan et al. (1995). Eine funktionelle Bedeutung makrostruktureller Variationen im Kontext der hier verwendeten „*Dual-task*“-Aufgabe scheint somit unwahrscheinlich.

2.2.7.3 Maße lokaler Hirnaktivität und das Corpus callosum

Ein weiterer Ansatz zur Erfassung funktioneller Asymmetrien und zur Untersuchung des interhemisphärischen Transfers bietet die Messung lokaler Hirnaktivität. Hierzu kommen eine Reihe von modernen Verfahren der Bildgebung in Betracht (einen einführenden Überblick bietet Jäncke, 2005): die Magnetenzephalografie (MEG), die funktionelle transkranielle Doppler-Sonografie (fTCD), Positronen-Emissions-Tomografie (PET) oder die optische Bildgebung (z. B. die Nah-Infrarot-Spektroskopie; NIRS). Die gebräuchlichsten Verfahren zur Messung lokaler Hirnaktivität sind jedoch die Elektroenzephalografie (EEG) und die funktionelle Magnet-Resonanz-Tomografie (fMRT).

Im Allgemein wird bei der Verwendung dieser Verfahren davon ausgegangen, dass sich die Gehirnareale als „aktiv“ identifizieren lassen, die mit der zu bearbeitenden Aufgabe beschäftigt sind. Hemisphärenunterschiede in Stärke oder Ausdehnung sowie im zeitlichen Verlauf der beobachtbaren Aktivität können somit als Indikatoren asymmetrischer Verarbeitungs- und interhemisphärischer Transferprozesse verstanden werden. Es muss allerdings beachtet werden, dass eine stärkere oder ausgedehntere Aktivierung nicht unbedingt etwas über die Qualität der Verarbeitungsprozesse aussagen muss. Ebenso erscheint es denkbar, dass eine effizientere Verarbeitung z. B. mit einem geringeren Verbrauch an metabolischen Ressourcen assoziiert ist. Der Vorteil dieser Verfahren gegenüber behavioralen Maßen der Asymmetrie liegt sicherlich in der direkteren räumlichen oder zeitlichen Erfassung der ablaufenden Prozesse, so dass hier nicht indirekt von Verhaltens-

antworten auf Hemisphärenunterschiede geschlossen werden muss. Dennoch ist es bei gesunden Probanden auch hier nicht möglich, funktionelle Asymmetrien eindeutig von interhemisphärischen Übertragungsprozessen zu trennen. Vielmehr kann die beobachtbare Aktivität einer Hemisphäre auch durch callosale Effekte moduliert oder initiiert sein.

Im Folgenden sollen nun die bisherigen empirischen Arbeiten dargestellt werden, welche eine direkte Beziehung zwischen Maßen lokaler Hirnaktivität und der morphologischen Variabilität des Corpus callosum untersucht haben. Die wenigen bisher zu findenden Studien werden getrennt für EEG- und fMRT-Studien diskutiert. Für andere Verfahren liegen nach Wissen des Autors keine vergleichbaren Studien vor.

2.2.7.3.1 EEG-Aktivität und das Corpus callosum

Mittels EEG wird der zeitliche Verlauf elektrischer Spannungsunterschiede mit Elektroden an standardisierten Positionen der Kopfoberfläche aufgezeichnet (für eine Einführung siehe z. B. Andreassi, 2000; Jäncke, 2005; Picton, Lins und Scherg, 1995). Dabei sollen die messbaren Spannungsschwankungen die Aktivität der darunter liegenden Hirnrindenareale abbilden. Bei der Analyse des gemessenen Signals kann grob zwischen zwei Vorgehensweisen unterschieden werden. Die frequenzbezogene Auswertung fokussiert auf die Zusammensetzung des Signals aus Wellen verschiedener Frequenzen, wobei angenommen wird, dass verschiedene Frequenzbänder mit unterschiedlichen kognitiven Zuständen assoziiert sind (z. B. gilt der so genannte Alpha-Rhythmus von 8 und 13 Hz als Indikator für Entspannung bzw. Wachheit). Hingegen ergeben sich ereigniskorrelierte Potenziale (EKP) aus der Mittelung von EEG-Signalabschnitten bezogen auf ein Ereignis (z. B. Stimulus-präsentation). Ein EKP zeigt in der Regel eine Folge von positiven und negativen (Polarität) Auslenkungen auf, die in verschiedener Stärke (Amplitude) und zeitlicher Latenz auftreten. Diese so genannten *Komponenten* werden mit verschiedenen Prozessen und neurophysiologischen Aspekten der Hirnaktivität in Verbindung gebracht.

Bewegungsassoziierte EEG-Aktivität und das Corpus callosum

Mittelt man das EEG bezogen auf eine willkürlich initiierte Bewegung, so zeigt sich eine charakteristische Negativierung über den prämotorischen Rindenarealen, das so genannte Bereitschaftspotenzial. Dieses ist prototypisch lateralisiert, d. h. die Negativierung ist stärker über derjenigen Hemisphäre ausgeprägt, welche die Bewegung steuert. Stančák, Lücking und Kristeva-Feige (2000) untersuchten nun die Frage, ob der Grad dieser Lateralisierung im Vorfeld selbstinitiierter Finger- oder Schulterbewegungen mit der Größe des Corpus callosum assoziiert ist. Hierbei zeigten sich für die Fingerbewegung signifikante Korrelationen zwischen der Amplitudendifferenz des Bereitschaftspotenzials (-3 bis 0,7 s vor Beginn der Bewegung), gemessen an homologen Elektroden beider Hemisphären (C3/C4), und der mediansagittalen Schnittfläche von Genu (r = 0,90) und Truncus (r = 0,88). Ein größeres Corpus callosum war also mit einer geringeren Lateralisierung des Bereitschaftspotenzials assoziiert.

Nachfolgend veröffentlichten Stančák, Lücking und Kristeva-Feige (2002b) eine Reanalyse dieser Daten mittels Kohärenzanalyse. Diese Methode ermöglicht es, für verschiedene Frequenzbänder des EEG-Signals, die Synchronität zwischen zwei Elektroden zu bestimmen. Hohe Kohärenz wird hierbei als Hinweis auf eine hohe funktionelle Kopplung der untersuchten Hirnregionen interpretiert (Nunez et al., 1997) und eignet sich insbesondere für die Analyse interhemisphärischer Verbindungen (Knyazeva und Innocenti, 2001). So führt beispielsweise die partielle Durchtrennung des Corpus callosum zu einer Reduktion der interhemisphärischen Kohärenz (Brazdil, Brichta, Krajca, Kuba und Daniel, 1997; Montplaisir et al., 1990). Stančák et al. (2002b) demonstrierten nun in ihrer Reanalyse erstmals eine direkte Beziehung von Kohärenzmaßen und der Variabilität des Corpus callosum an einer gesunden Stichprobe. Für Genu- und Truncus-Bereiche fanden sie signifikante positive Zusammenhänge (r jeweils > 0,75) zwischen dem Grad der interhemisphärischen Kohärenz (zwischen C3/C4; im Frequenzbereich 7,8 bis 9,8 Hz) und der Größe des Corpus callosum – hier allerdings nach Initiierung der Bewegung und sowohl für Finger- und Schulterbewegungen.

Die Ergebnisse der beiden hier dargestellten Auswertungen von Stančák et al. (2002b; 2000) stehen somit in Übereinstimmung mit der topografischen Organisation

des Corpus callosum (siehe Kapitel 2.1.1; z. B. DeLacoste, Kirkpatrick und Ross, 1985; Huang et al., 2005; Pandya und Seltzer, 1986), wonach angenommen wird, dass die prämotorischen Rindenareale beider Hemisphären über Bereiche des posterioren Genu und des Truncus verbunden sind. Zudem unterstützen sie klinische Befunde, die darauf hinweisen, dass die Beschädigung des Corpus callosum, und insbesondere dieser Subregionen, zu einer Störung der zeitlichen und räumlichen Koordination von Handbewegungen führt (Caillé et al., 2005; Eliassen, Baynes und Gazzaniga, 2000; Gerloff und Andres, 2002). Einschränkend muss allerdings erwähnt werden, dass die Analysen lediglich an Daten von neun männlichen Probanden durchgeführt wurden und sich somit erst zeigen muss, ob sich diese Ergebnisse replizieren lassen.

Somatosensorische EEG-Aktivität und das Corpus callosum

Die unilaterale taktile Stimulation (z. B. der Hand) führt zu einer Aktivität der somatosensorischen Rindenareale beider Hemisphären, wobei sich in EEG-Studien zeigt, dass kontralaterale im Vergleich zu ipsilateralen evozierten Potenzialen früher auftreten und zudem eine höhere Amplitude besitzen. Daher wird häufig davon ausgegangen, dass ipsilaterale Aktivität durch transcallosale Axone vermittelt ist. Basierend auf diesen Überlegungen untersuchten Stančák et al. (2002a) an einer Gruppe von 15 Probanden die Bedeutung struktureller callosaler Variabilität für interhemisphärische Latenzunterschiede in somatosensorisch evozierten Potenzialen. Die somatosensorische Stimulation erfolgte durch elektrische Reizung des rechten Zeigefingers. Aus dem parallel hierzu aufgenommenen EEG wurden mittels Quellenanalyse verschiedene Dipole extrahiert. Da für die primären somatosensorischen Rindenareale nur wenige callosale Verbindungen existieren (Kapitel 2.1.1; Pandya und Seltzer, 1986), wurde die eigentliche Auswertung auf eine kontralaterale (SIIc) und eine ipsilaterale Quelle (SIIi) der sekundären somatosensorische Areale beschränkt. Wie erwartet zeigte sich eine 17,4 ms kürzere Peaklatenz der evozierten Potenziale für den kontralateralen Dipol. Die Ausprägung dieser Latenzdifferenz (SIIi-SIIc) korrelierte zudem deutlich negativ mit der mediansagittalen Schnittfläche des vorderen Truncus (r = -0,83). Interpretiert man die Latenzdifferenz als Maß interhemisphärischer Übertragung, so wäre ein größeres Corpus callosum mit einer reduzierten Übertragungszeit assoziiert.

Visuell evozierte EEG-Potenziale auf lateralisierte Stimuli als Maß der interhemisphärischen Übertragungszeit

Eine alternative Methode zur Messung der interhemisphärischen Transferzeit basiert auf der Messung evozierter Potenziale auf visuelle Reize (VEP), die in Anlehnung an die visuelle Halbfeldstimulation (vgl. Kapitel 2.2.7.2.1) lateralisiert dargeboten werden. Dem anatomischen Aufbau der visuokortikalen Verbindungen folgend, zeigen sich die Peaks der evozierten visuellen Potenziale zunächst über der direkt stimulierten, kontralateralen Hemisphäre, bevor sie mit einer kurzen Latenzverzögerung in der ipsilateralen Hemisphäre auftreten. Dabei wird angenommen, dass die ipsilateralen Komponenten ausschließlich durch callosale Verbindungen entstehen und somit die Latenzdifferenzen als interhemisphärische Transferzeit interpretiert werden können (z. B. Braun, Achim und Villeneuve, 1999; Brown und Jeeves, 1993; Kinsbourne, Swanson und Ledlow, 1977; Rugg et al., 1985; Saron und Davidson, 1989). Präsentiert man die Stimuli horizontal versetzt zu einem Fixationspunkt, so lassen sich hierbei typischerweise die drei Komponenten N75 (auch C1 genannt), P100 und N160 identifizieren. Wobei quellenanalytische Studien darauf hindeuten, dass die frühe N75 den primären visuellen (striären) Rindenarealen zugeordnet werden kann, während Dipole der beiden späteren Komponenten eher in sekundären, extrastriären Arealen liegen (z. B. Di Russo et al., 2005; Gomez Gonzalez, Clark, Fan, Luck und Hillyard, 1994).

Da angenommen wird, dass callosale Verbindungen vor allem zwischen homologen Rindenarealen bestehen, werden Peakdifferenzen typischerweise für homologe Elektroden über beiden Hemisphären bestimmt. Aufgrund des visuellen Stimulusmaterials handelt es sich zudem in der Regel um okzipitale Elektrodenpaare (zumeist O1/O2), wobei gelegentlich auch Differenzwerte für parietale, temporale oder zentrale Elektroden bestimmt werden (Braun et al., 1999; Braun und Villeneuve, 1999). Die Auswertung beschränkt sich dabei zumeist auf die Bestimmung der Latenzdifferenzen der beiden späteren Komponenten P100 und N160.

Wie in Tabelle 2-8 dargestellt, schwanken die in der Literatur berichteten Peaklatenzdifferenzen z. B. für das Elektrodenpaar O1/O2 und die P100- zwischen 7,6 und 14,8 ms bzw. für die N160-Komponente zwischen 6,5 und 12,5 ms. Erwartungsgemäß unterscheiden sich die Latenzdifferenzen in Abhängigkeit von der

Position des Elektrodenpaares auf der Kopfoberfläche. So finden Saron und Davidson (1989, Experiment 2) eine P100-Differenz von 7,7 ms für die relativ nahen Elektroden des Paares O1/O2 und eine substanziell längere Differenz von 13,0 ms für das weiter auseinander gelegene Paar O3/O4. Da sich die Latenzdifferenzen als unabhängig von der Art der Aufgabe (z. B. passives Betrachten, einfache Reaktion, „*Go/NoGo*"-Aufgaben) und vom verwendeten Stimulusmaterial (z. B. einfache Lichtreize, Schachbrettmuster, Buchstaben) erwiesen hat, wird davon ausgegangen, dass es sich bei den gemessenen Differenzen um das Ergebnis eines automatisch ablaufenden, sensorischen Integrationsprozesses zwischen beiden Hemisphären handelt (Saron, Foxe, Schroeder und Vaughan, 2003a; Saron, Foxe, Simpson und Vaughan, 2003b).

Tabelle 2-8: Die gemessenen Peaklatenzdifferenzen (in ms) zwischen ipsi- und kontralateraler Hemisphäre in Abhängigkeit von den Elektrodenpositionen (O1/O2, P3/P4) und den untersuchten Komponenten (P100, N160).

		O1/O2		P3/P4	
	N	P100	N160	P100	N160
Braun &Villeneuve (1999)	10	14,8	12,5	22,9	22,0
Braun et al. (1999)	10	14,8	-	12,8	-
Ipata et al. (1997)	10	12,5	-4,0	15,7	10,8
Lines et al. (1984)[a]	15	-	11,8	-	-
Nalcaci et al. (1999)	9	11,9	11,6	13,0	10,0
Saron & Davidson (1989)[b]	5/12	7,9	7,6	-	-
Savage & Thomas (1993)	40	-	6,5	-	-
Studie 3	42	8,1	12,4	12,1	12,5

Anmerkung: (a) gemittelt über zwei Bedingungen mit verschiedenen Stimulusintensitäten; (b) gemittelt über zwei Experimente; N: Anzahl der getesteten Probanden

Die Methode der VEP-basierten Messung der Übertragungszeit entstammt dabei vor allem der Kritik an dem bereits oben dargestellten Poffenberger-Paradigma (z. B. Kinsbourne et al., 1977; Ledlow, Swanson und Kinsbourne, 1978). Während die CUD des Poffenberger-Paradigmas als Endergebnis eines visuomotorischen Integrationsprozesses betrachtet werden kann, wird der Vorteil der VEP-Methode insbesondere in der direkteren Messung des Signals und der höheren Vergleichbarkeit zu anderen Verfahren der Transferzeitmessung (z. B. zur Transkraniellen Magnetstimulation) gesehen (Saron et al., 2003a; Saron et al., 2003b). Hinweise auf die Validität der Latenzdifferenzen stammen zudem von Patienten mit callosaler Agenesie (Bayard, Gosselin, Robert und Lassonde, 2004;

Brown, Bjerke und Galbraith, 1998; Rugg et al., 1985) oder Callosotomie (Brown, Jeeves, Dietrich und Burnison, 1999; Mangun, Luck, Gazzaniga und Hillyard, 1991). Während die visuellen Komponenten deutlich über der kontralateralen Hemisphäre zu finden sind, fehlen diese zumeist völlig über der ipsilateralen Hemisphäre. Eine Ausnahme bildet jedoch eine Studie von Barr et al. (2005), in der bei insgesamt drei untersuchten Patienten mit vollständiger callosaler Agenesie jeweils Anzeichen ipsilateraler Aktivität gefunden werden konnten. Die Autoren interpretieren diese Ergebnisse jedoch nicht als Hinweis auf die fehlende Validität des Paradigmas, sondern vielmehr als Beleg für mögliche kompensatorische Veränderungen in den visuokortikalen Verbindungen der untersuchten Patientengruppe. Unterstützung findet das Paradigma wiederum in einer Untersuchung von Marzi, Bongiovanni, Miniussi und Smania (2003), die bei einem Patienten mit posterioren callosalen Läsionen ebenfalls keine ipsilateralen VEP nachweisen konnte. Zusammenfassend unterstützt somit das Fehlen ipsilateraler Komponenten, insbesondere bei Patienten mit spät erworbener Schädigung des Corpus callosum, die Interpretation von Latenzdifferenzen als Übertragungszeiten.

Über einen Zusammenhang der Latenzdifferenz mit der Struktur des Corpus callosum bei gesunden Probanden ist allerdings bisher wenig bekannt. Lediglich Studie 3 dieser Arbeit (Kapitel 4.3) hat sich bisher mit dieser Fragestellung befasst. Hierbei konnte an einer Gruppe von 42 rechtshändigen Männern kein signifikanter Zusammenhang von callosaler Makrostruktur und den interhemisphärischen Latenzdifferenzen gefunden werden. Allerdings zeigte sich für die ebenfalls erhobenen DTI-Daten des Corpus callosum eine deutliche Assoziation. Eine kürzere Übertragungszeit, gemessen für die P100-Komponente an O1/O2, ging einher mit einer höheren MD insbesondere im posterioren Drittel, also der Region, die okzipitale visuelle Rindenareale miteinander verbindet (DeLacoste et al., 1985; Dougherty, 2005; Pandya und Seltzer, 1986; Rockland und Pandya, 1986). Sieht man die MD als Indikator für die Präsenz von Diffusionsbarrieren, wie Axonmembran oder Myelinmaterial, so würde eine kürzere Transferzeit mit dem Vorhandensein weniger Barrieren assoziiert sein. Dies kann mit einem größeren Anteil von schnellleitenden dicken Axonen zu Lasten von langsamleitenden dünnen Axonen erklärt werden: eine höhere MD und eine kürzere Transferzeit wären die Folge.

2.2.7.3.2 Funktionelle MRT und das Corpus callosum

Im Gegensatz zum EEG wird bei der fMRT die Gehirnaktivität nicht über die Erfassung der elektrophysiologischen kortikalen Aktivität, sondern indirekt durch Bestimmung der Sauerstoffanreicherung des Blutes (*Oxygenierungsgrad* des Hämoglobins) ermittelt. Diese wird im MRT messbar, da oxygeniertes und deoxygeniertes Hämoglobin verschiedene magnetische Eigenschaften besitzen (Jäncke, 2005; Matthews, 2001). Ändert sich also der Anteil beider am Blutvolumen, so verändert sich auch die Signalintensität in der MRT. Diese Signalunterschiede werden daher als BOLD-Kontrast („*blood oxygenation level dependent*“) bezeichnet. Gemessen wird allerdings nicht der Verbrauch von Sauerstoff. Physiologisch kommt es vielmehr durch eine erhöhte neuronale Aktivität zu einer Erhöhung des regionalen Blutflusses, wobei der Sauerstoffverbrauch nicht nur ausgeglichen, sondern sogar überkompensiert wird. Es wird also kurzfristig mehr oxygeniertes Blut bereitgestellt. Die hiermit verbundenen Signalveränderungen bilden schließlich die Grundlage der fMRT.

Die erste Studie, die einen direkten Zusammenhang zwischen der Gehirnaktivität, gemessen mittels fMRT, und der mediansagittalen Schnittfläche des Corpus callosum berichtet, stammt von Stančák, Cohen, Seidler, Duong und Kim (2003). Die Autoren untersuchten hierbei die BOLD-Antwort von zwölf Probanden für verschiedene Formen der Fingerbewegung: Bewegung des rechten bzw. linken Zeigefingers (jeweils alleine), simultane Bewegungen beider Zeigefinger sowie zwei Bedingungen mit der Bewegung beider Zeigefinger, jedoch mit leichter zeitlicher Verzögerung. Die Analyse für alle fünf Bedingungen erfolgte in zwei Schritten. Zunächst wurde jeweils mit einer herkömmlichen voxelbasierten Analyse der Effekt der jeweiligen Bewegungsbedingung zu einer Ruhebedingung in Beziehung gesetzt. Dann wurde, beschränkt auf die hierbei signifikanten Regionen, eine voxelbasierte Kovarianzanalyse berechnet, in der die Größe der verschieden Subregionen des Corpus callosum mit der Stärke des BOLD-Effekts korreliert wurde. Hierbei konnten für alle Bewegungsbedingungen Gehirnareale identifiziert werden, deren Aktivität signifikant positiv mit der Fläche callosaler Subregionen assoziiert waren. Deutliche Zusammenhänge fanden sich vor allem in den drei bimanualen Bedingungen, in denen die Bewegungen beider Zeigefinger zeitlich aufeinander abgestimmt werden mussten. Hier zeigten sich deutliche Korrelationen der bewegungsassoziierten

BOLD-Antwort im rechten medialen frontalen Gyrus (prämotorisches Rindenareal) mit der Fläche des Genu ($r > 0{,}63$). Diese Ergebnisse, zusammen mit den EEG-basierten Resultaten derselben Arbeitsgruppe (Stančák et al., 2002b; 2000 - siehe auch Kapitel 2.7.3.1), belegen somit die funktionelle Relevanz makrostruktureller callosaler Variabilität für die Koordination beider Hemisphären während der Planung und Ausführung uni- oder bimanualer Bewegungen.

Einen interessanten und zudem weitergehenden Ansatz wählten Baird, Colvin, VanHorn, Inati und Gazzaniga (2005), indem sie nicht nur die gemessene Aktivierung zum Corpus callosum in Beziehung setzten, sondern zudem auch die Leistung der Probanden berücksichtigten. Das verwendete fMRT-Paradigma bestand aus einer Objektbenennungsaufgabe, in der die Probanden Objekte identifizieren mussten, die auf Bildern entweder aus einem gewöhnlichen oder ungewöhnlichen Blickwinkel präsentiert wurden. Die Analyse der Daten umfasste mehrere Schritte. Zunächst führten die Autoren eine herkömmliche voxelbasierte Analyse der fMRT-Datensätze durch, indem Durchgängen mit Objekten in gewöhnlicher Ansicht zu Durchgängen mit ungewöhnlicher Ansicht in Beziehung gesetzt wurden. Dann korrelierten sie in einer Gruppenanalyse (15 Probanden) die so ermittelten BOLD-Unterschiede (wiederum auf Voxelebene) mit der individuellen Reaktionszeit bei der Identifikation der Objekte in ungewöhnlicher Ansicht. Die Analyse erbrachte vier Regionen in denen die Reaktionszeit positiv mit dem Grad der Aktivierung korreliert war, wobei die Regionen jeweils in frontalen und parietalen Rindenarealen beider Hemisphären lokalisiert waren. Nun wurde für jede Person die mittlere BOLD-Antwort in den so identifizierten Regionen berechnet und diese mit der Anisotropie der weißen Substanz und Reaktionszeiten korreliert. Hierbei zeigte sich schließlich ein Voxelcluster mit negativen Korrelationen im Splenium. Eine höhere Anisotropie war also mit schnelleren Reaktion und einer geringeren Aktivierung in den gefundenen Regionen assoziiert. Die Autoren deuten ihre Resultate als Hinweis darauf, dass eine bessere interhemisphärische Verbindung zwischen funktionell relevanten parietalen Rindenarealen mit einer effizienteren Bearbeitung der Aufgabe assoziiert ist. Der mikrostrukturelle Aufbau des Splenium scheint somit direkt mit der funktionellen Effektivität des beteiligten kortikalen Netzwerkes verbunden zu sein.

In Studie 2 des empirischen Teils der hier vorgestellten Arbeit (Kapitel 4.2, siehe auch Westerhausen et al., 2006), wurde die Asymmetrie in der BOLD-Antwort

des Gyrus frontalis inferior beider Hemisphären (korrespondierend zu den Brodmann Arealen 44 bis 47) während eines Wortgenerierungsparadigmas bestimmt. Die insgesamt 89 Probanden wurden auf Basis des so gewonnenen Index vier Gruppen zugeteilt, die sich in Grad und Richtung der funktionellen Aktivierungsdifferenz unterschieden: ausgeprägte linksseitige, moderate linksseitige, keine und rechtsseitige Lateralisierung. Obwohl keine Unterschiede bezüglich der mediansagittalen Schnittfläche des Corpus callosum gefunden werden konnten, zeigte sich für DTI ein deutlicher Gruppenunterschied (14 % Varianzaufklärung). Über alle untersuchten Subregionen hinweg und unabhängig von Geschlecht und Händigkeit der Probanden, hatten Probanden mit einer ausgeprägten linksseitigen Asymmetrie niedrigere MD als die drei anderen Gruppen. Zusätzlich ergab sich für das posteriore Drittel des Corpus callosum ein signifikanter Effekt für sRA, wobei die Anisotropie in der Gruppe ausgeprägter linksseitiger Lateralisierung höher war als in den Gruppen mit moderater linksseitiger oder rechtsseitiger Lateralisierung. Diese Zusammenhänge können als Hinweis auf eine höhere Axon- und/oder Myelindichte in der Gruppe mit einer ausgeprägten linksseitigen Aktivierung interpretiert werden. In Verbindung mit dem Fehlen von makrostrukturellen Unterschieden scheint diese Gruppe somit eine stärkere interhemisphärische Verbindung zu besitzen als die anderen, weniger stark lateralisierten Gruppen. Dieses Muster kann über eine hemmende Wirkung callosaler Axone erklärt werden: während die ipsilaterale Hemisphäre an der Aufgabe arbeitet, für welche sie spezialisiert ist, wird die kontralaterale Hemisphäre unterdrückt (Cook, 1984, 1986; Hellige, 1993).

2.2.8 Zusammenfassung

Das Corpus callosum besitzt eine hohe interindividuelle Variabilität, die sich im makro- und mikrostrukturellen Aufbau widerspiegelt. Faktoren, wie Gehirngröße, Alter, Geschlecht, Händigkeit oder anatomische Hemisphärenasymmetrie, scheinen dabei einen substanziellen Anteil der beobachtbaren Varianz in der Gesamtstruktur oder in den Unterabschnitten des Corpus callosum aufzuklären. Wie im Abschnitt 2.2.7 dargestellt, liegen bisher jedoch erst wenige direkte Untersuchungen zur funktionellen Bedeutung der interindividuellen Variabilität des Corpus callosum vor. Obwohl einige dieser Studien Hinweise auf die Relevanz callosaler Struktur-

unterschiede liefern, können zum gegenwärtigen Zeitpunkt weder für Indizes funktioneller Asymmetrien noch für Maße des interhemisphärischen Transfers allgemeingültige Aussagen getroffen werden.

Eine positive Ausnahme bilden die Studien zur dichotischen Stimulation (Abschnitt 2.2.7.2.3), für die recht konsistent signifikante Zusammenhänge zur Makrostruktur gefunden werden konnten. Interpretiert auf Basis des strukturellen Modells, sprechen diese Resultate dafür, dass ein größeres Corpus callosum (vor allem in posterioren Bereichen) einen besseren Transfer von Informationen zwischen den Hemisphären ermöglicht. Für andere experimentalpsychologische Verfahren, wie die visuelle Halbfeldstimulation, ist die Anzahl der in der Literatur zu findenden Studien jedoch zu gering. Zukünftige Arbeiten müssen hier erst zeigen, inwieweit sich die ersten Ergebnisse replizieren lassen.

Als interessant erweisen sich zudem erste Resultate zum Zusammenhang der callosalen Variabilität mit Maßen lokaler Hirnaktivität (Abschnitt 2.2.7.3.1). Wie Stančák et al. (2000, 2002a, 2002b) in einer Reihe von Arbeiten eindrucksvoll zeigen konnten, liefern insbesondere moderne EEG-Analysemethoden (wie Kohärenz-analyse, Quellenlokalisation) viel versprechende Ansätze zur Messung des interhemisphärischen Transfers.

Schließlich sprechen erste Ergebnisse für die Ergänzung herkömmlicher Flächenmaße des Corpus callosum um Diffusionsparameter (Baird et al., 2005; Schulte et al., 2005; Kapitel 4). Dabei verweisen insbesondere die hier präsentierten empirischen Arbeiten darauf (Kapitel 4.2 bis 4.4), dass MD und Anisotropie möglicherweise sensitiver für funktionell relevante Variationen im Aufbau des Corpus callosum sind als herkömmliche Flächenmaße. Unterstützt wird dies durch die Beobachtung, dass Diffusionsmaße des Corpus callosum eine niedrigere Heredität besitzen als Flächenmaße (Abschnitt 2.2.1). Funktionell relevante Anpassungen der interhemisphärischen Verbindungen, die sich im entwickelnden Gehirn aus der Interaktion mit der Umwelt ergeben, könnten sich vor allem im mikrostrukturellen Aufbau zeigen, während sie makrostrukturell kaum sichtbar werden.

3 Die Methode der Diffusions-Tensor-Bildgebung

In den empirischen Arbeiten der hier vorgestellten Dissertation wurde der Aufbau der interhemisphärischen Verbindungen möglichst umfassend, d. h. sowohl makro- als auch mikrostrukturell, betrachtet. Die Makroanatomie wurde hierzu erfasst, indem das Corpus callosum auf morphologischen MRT-Bildern vermessen wurde. Darüber hinaus wurde mittels der DTI zusätzlich der mikrostrukturelle Aufbau des Corpus callosum untersucht. Da in der vorliegenden Arbeit der Einsatz der DTI somit von essenzieller Bedeutung für die Bearbeitung der interessierenden Fragestellungen war und zudem davon auszugehen ist, dass diese moderne MRT-Technik erst wenig geläufig ist, sind die folgenden Seiten der Darstellung dieser Methode gewidmet. Hierzu werden im Folgenden zunächst einige grundlegende Eigenschaften des molekularen Diffusionsprozesses vorgestellt, welche die Basis der Bildgebung mit der DTI bietet (Abschnitt 3.1). Daran anschließend wird dargelegt werden, wie die Diffusion mittels der MRT erfasst und quantifiziert werden kann (Abschnitt 3.2). Zum Abschluss des Kapitels sollen schließlich Möglichkeiten und Grenzen der Interpretation der hieraus resultierenden Parameter diskutiert werden (Abschnitt 3.3).

3.1 Diffusion und Molekularbewegung

Der Begriff Diffusion (lat. *dis* steht für „auseinander“, *fundere* für „gießen, fließen“) bezeichnet die Ausbreitung eines Stoffes bei Vorhandensein eines räumlichen Konzentrationsgefälles. Überschichtet man beispielsweise eine Farblösung vorsichtig mit einer klaren Flüssigkeit, so verwischt sich langsam die anfangs scharfe Grenzlinie: die Moleküle der Farblösung wandern zwischen die Moleküle der klaren Flüssigkeit und umgekehrt. Ursache dieses Durchmischungsprozesses ist die regellose und ungeordnete Wärmebewegung der Moleküle. Diese,

so genannte Brown'sche Molekularbewegung (benannt nach ihrem Entdecker dem schottischen Botaniker Robert Brown, 1773-1858), führt zu einem ständigen Aneinanderstoßen der Moleküle, wobei die Moleküle einen Teil ihrer kinetischen Energie auf die jeweiligen Stoßpartner übertragen. Die resultierende Bewegung eines einzelnen Moleküls vollzieht sich daher in Form einer charakteristischen „Zick-Zack-" oder „Zitterbewegung" (auch bezeichnet als „*random walk*"). Die Moleküle sind also nicht statisch sondern befinden sich in ständiger Bewegung, welche in einem Zeitintervall (Δt) zu einer Translation der Moleküle um eine Distanz (d) von einem Ausgangspunkt führt. Die Wahrscheinlichkeit (P), dass sich ein Molekül in einem Zeitintervall in eine beliebige Raumrichtung (x) um eine Distanz (d) von seinem Ausgangspunkt entfernt, lässt sich dabei mit Hilfe der Gauß'schen Normalverteilung wie folgt beschreiben (vgl. Basser, 1995):

$$P(d) = \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma^2}} \cdot e^{-\frac{d^2}{2\sigma^2}} \qquad [3.1]$$

Die Standardabweichung (σ) der Normalverteilung ist definiert als die mittlere Translation der Moleküle in Raumrichtung x. Sie ist abhängig vom Zeitintervall der Beobachtung und vom Diffusionskoeffizienten (D) des Mediums indem der Prozess stattfindet:

$$\sigma = \sqrt{2D\Delta t} \qquad [3.2]$$

Der Diffusionskoeffizient wird dabei durch die Größe der Moleküle, der vorherrschenden Temperatur und der Viskosität des Mediums bestimmt. Für die interessierenden Wassermoleküle ergibt sich bei einer Temperatur von 37 ℃ ein Diffusionskoeffizient von 3×10^{-9} m²/s. Bei einer Diffusionszeit von 50 ms resultiert dies beispielsweise in einer Standardabweichung von σ = 17,3 µm (vgl. Le Bihan, 2003).

Ist der Ausbreitungsprozess der Moleküle in alle Raumrichtungen identisch, so bezeichnet man ihn als „*isotrop*" (griech. *isos* steht für „gleich", *tropikos* für „drehen"). Platziert man beispielsweise eine Menge von Molekülen an einem Punkt in einem Gefäß, so breiten sich die Moleküle (im Rahmen der Gauß'schen Wahrscheinlichkeitsverteilung) nach dem Verstreichen eines Zeitintervalls kugelförmig aus.

Beschrieben wird der Prozess der Diffusion für ein isotropes Medium im ersten Fick'schen Gesetz (Adolf Fick, 1829-1901), das in folgender Gleichung wiedergegeben ist (Basser, 1995; Basser, Mattiello und LeBihan, 1994; Crank, 1995):

$$J = -D \cdot \nabla C \qquad [3.3]$$

Wobei *J* den molekularen Nettomassenfluss beschreibt und *∇C* für das Konzentrationsgefälle steht. In biologischen Systemen, wie dem menschlichen Gehirn, ist Diffusion nicht frei, d. h. die Bewegung der Moleküle wird durch permeable oder nicht-permeable Barrieren verlangsamt oder abgelenkt. Im Wesentlichen hat dies zwei Konsequenzen. Erstens wird die Stärke der Diffusion reduziert, so dass die mittlere Translation der Moleküle von den theoretischen Vorhersagen aus Gleichung 3.1 abweicht (Le Bihan, 1991, 1995; Moonen, van Zijl, Le Bihan und DesPres, 1990). Zweitens ist der Ausbreitungsprozess der Moleküle nicht mehr in alle Raumrichtungen identisch (Le Bihan, 1991, 1995). Die Moleküle breiten sich „*anisotrop*" aus und umschreiben daher nach Ablauf einer Zeit nicht mehr eine Kugel, sondern einen Ellipsoid. In solch einem Fall wird es nötig Gleichung 3.3 zu erweitern (Basser, 1995; Basser et al., 1994; Crank, 1995)[1]:

$$\begin{pmatrix} J_x \\ J_y \\ J_z \end{pmatrix} = -\begin{pmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{yx} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{zx} & D_{yz} & D_{zz} \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} \nabla C_x \\ \nabla C_y \\ \nabla C_z \end{pmatrix} \quad \text{oder} \quad \underline{J} = -\underline{D} \cdot \underline{\nabla C} \qquad [3.4]$$

Wobei $\underline{J}$ und $\underline{\nabla C}$ als Vektor den molekularen Massenfluss bzw. das Konzentrationsgefälle in die drei Raumrichtungen x, y und z angeben. $\underline{D}$ ist eine 3 x 3 Matrix, die als *Diffusions-Tensor* bezeichnet wird. Die einzelnen Elemente des Tensors geben an, welchen Einfluss die verschiedenen Konzentrationsgefälle der einzelnen Raumrichtungen auf den Massenfluss haben. Stellt man Gleichung 3.4 als Gleichungssystem dar, so wird ersichtlich, dass der Massenfluss z. B. in x-Richtung (J_x) zu unterschiedlichen Anteilen von den Konzentrationsgefällen der drei Raumrichtungen abhängig ist (vgl. Crank, 1995):

[1] Buchstaben, die für Vektoren oder Matritzen stehen, werden fortan mit einem Unterstrich gekennzeichnet.

$$J_x = -D_{xx}\nabla C_x - D_{xy}\nabla C_y - D_{xz}\nabla C_z \qquad [3.5]$$

Der Diffusions-Tensor kann zudem als Varianz-Kovarianz-Matrix verstanden werden, welche die Kovarianzen der Molekularbewegungen in den drei Raumrichtungen *x, y* und *z* in den Nebendiagonalen enthält. Dabei ist der Tensor symmetrisch, d. h. die Nebendiagonalelemente sind an der Hauptdiagonalen gespiegelt. Diagonalisiert man den Tensor – ein Vorgang der dem der Hauptkomponentenanalyse gleicht – so erhält man drei orthogonale *Eigenvektoren* ($\underline{v}_1$, $\underline{v}_2$, $\underline{v}_3$) mit den drei dazugehörigen *Eigenwerten* (λ_1, λ_2, λ_3). Dieses Koordinatensystem („*principle frame*“) kann dazu herangezogen werden, den Diffusionsellipsoid des anisotropen Mediums darzustellen (siehe Abbildung 3-1). Die Eigenvektoren repräsentieren hierbei die Hauptachsen des Ellipsoids. Die Eigenwerte bestimmen schließlich die Stärke der Diffusion in die jeweilige Richtung.

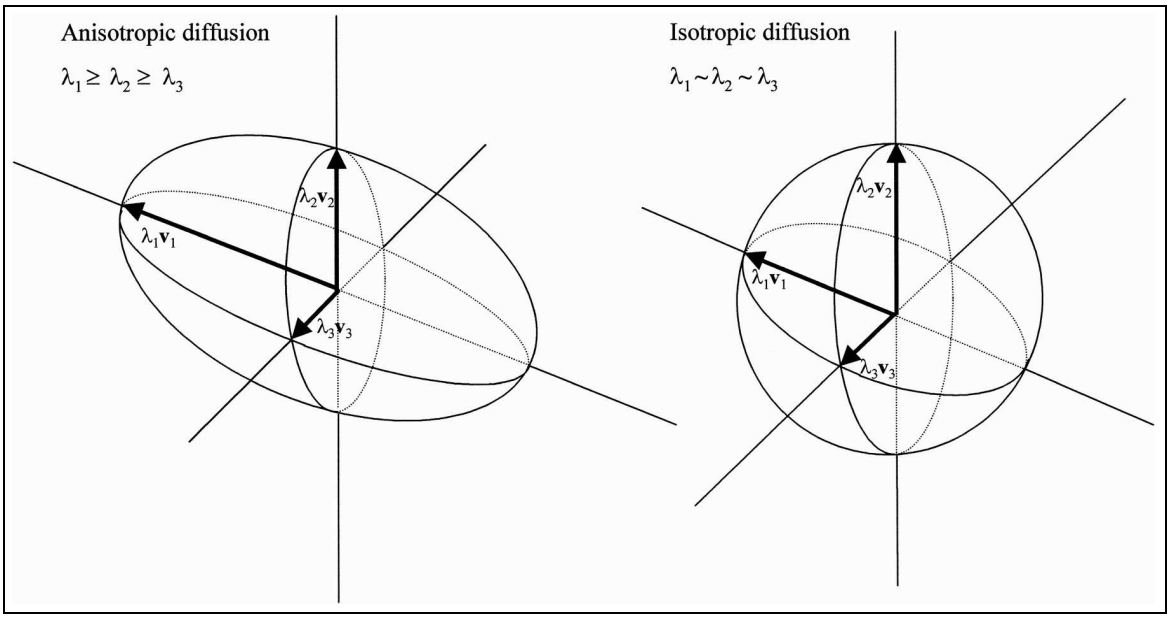

Abbildung 3-1: Geometrische Veranschaulichung anisotroper (linkes Bild) und isotroper (rechtes Bild) Diffusion auf Basis der drei Eigenvektoren (schwarze Pfeile) und den dazugehörigen Eigenwerten des „*principle frames*“. Die Abbildung ist entnommen aus Wiegell et al. (2000, S. 898).

Aus der Betrachtung und Quantifizierung des Diffusionsprozesses lassen sich indirekt Informationen über die Beschaffenheit des Mediums gewinnen, in dem der Prozess stattfindet. So kann sich die Diffusion in einem Medium, in dem sie ungehindert ablaufen kann schneller vollziehen als in einem Medium in dem

Diffusionsbarrieren den Prozess behindern. Des Weiteren sind die Vorzugsrichtung (der größte Eigenvektor, $\underline{v_1}$) und der Grad der Gerichtetheit des Diffusionsprozesses indikativ für Ausrichtung der Barrieren. So ist beispielsweise die Diffusion in der weißen Gehirnsubstanz parallel zu der Ausrichtung von myelinisierten Fasersträngen stärker als orthogonal zu diesen. Die Vorzugsrichtung der Diffusion verweist also auf die Ausrichtung des Faserverlaufs (vgl. Abschnitt 3.2.3).

3.2 Die Messungen der Diffusion mit der Magnet-Resonanz-Tomografie

Der klassische Ansatz zur Quantifizierung des Prozesses der molekularen Diffusion basiert auf der Hinzugabe von Markiersubstanzen („*tracer*“) in das zu untersuchende Medium und auf der Beobachtung des ablaufenden Konzentrationsausgleiches. Als Markiersubstanzen dienen radioaktiv oder chemisch detektierbare Stoffe. Für die Anwendung in lebenden biologischen Systemen haben diese Methoden allerdings den Nachteil, dass sie invasiv und zumeist sehr belastend für den untersuchten Organismus sind. Daher sind sie für die Anwendung am lebenden Menschen in der Regel ungeeignet. Einen alternativen Ansatz bietet hingegen die so genannte diffusionsgewichtete MRT („*diffusion-weighted imaging*“), die im Folgenden beschrieben werden soll. Hierzu wird zunächst ein kurzer Abriss über jene Aspekte der MRT gegeben, die zum Verständnis der diffusionsgewichteten Bildgebung relevant sind. Für eine einführende Darstellung der MRT sei zudem auf entsprechende Literatur verwiesen (Jäncke, 2005; Jezzard und Clare, 2001; Rink, 2001; Villringer, 1992).

3.2.1 Abriss der Magnet-Resonanz-Tomografie

Die physikalische Grundlage der MRT ist der Magnetismus von Atomkernen (*Kernmagnetismus*). Atome bestehen aus Protonen, Neutronen und Elektronen. Die positiv geladenen Protonen und die Neutronen, welche keine Ladungseigenschaften

besitzen, bilden den atomaren Kern. Die negativ geladenen Elektronen umkreisen den Kern auf Kreisbahnen in der Atomhülle. Alle Nukleonen (Protonen und Neutronen) besitzen, ähnlich wie ein rotierender Kreisel, einen Drehimpuls. Da geladene Teilchen, die sich bewegen, ein Magnetfeld erzeugen, besitzt jedes Proton ein magnetisches Moment. Die magnetischen Wirkungen der Drehimpulse heben sich dabei gegenseitig auf, wenn eine gerade Anzahl von Nukleonen vorhanden ist. Ist dies nicht der Fall, wie z. B. beim Wasserstoffatom (^{1}H) oder Phosphoratom (^{31}P), resultiert ein Nettodrehimpuls (der so genannte *Kernspin*) und somit eine Nettomagnetisierung. Für das Phänomen der Kernresonanz kommen daher nur Atome und Isotope mit ungerader Massenzahl in Betracht. In der klinischen Anwendung wird hierbei fast ausschließlich auf das Wasserstoffatom zurückgegriffen, das, sowohl in Wasser und Fett enthalten, weit verbreitet im ganzen Körper vorkommt. Die Nettomagnetisierung kann als Vektor in Richtung der Rotationsachse des Kernspins symbolisiert werden.

3.2.1.1 Ruhezustand der Kernspins in einem statischen Magnetfeld

Jeder Kernspin besitzt eine Rotationsachse, um welche die Drehbewegung stattfindet. Diese Rotationsachsen richten sich im Normalzustand zufällig und ungeordnet aus, so dass sich ihre magnetischen Momente gegenseitig aufheben. Bringt man eine Menge geeigneter Atome jedoch in ein statisches Magnetfeld, so entsteht eine Wechselwirkung von Kernmagnetismus und äußerem Magnetfeld. Dies hat zwei Auswirkungen.

Erstens richten sich die Rotationsachsen entlang der Feldlinien des äußeren Magnetfeldes aus. Bei der Verwendung von Wasserstoffatomen führt dies dazu, dass Kernspins in genau zwei möglichen Zuständen auftreten: Kernspins mit niedrigem Energieniveau, deren Rotationsachsen sich in Richtung des äußeren Magnetfeldes ausrichten, und Kernspins mit hohem Energieniveau, die entgegen des äußeren Magnetfeldes stehen. Das Verhältnis von Kernspins mit niedrigem (Nn) zu Kernspins mit hohem Energieniveau (Nh) ist dabei abhängig von der Energiedifferenz (ΔE) zwischen beiden Energieniveaus und von der absoluten Temperatur (T in Kelvin). Errechnen lässt sich das Verhältnis über die so genannte *Boltzmann-Verteilung* mit Hilfe der Boltzmannkonstante (k):

$$\frac{Nn}{Nh} = e^{\frac{\Delta E}{k \cdot T}} \qquad [3.7]$$

Die Energiedifferenz wird dabei bestimmt aus dem Produkt des gyromagnetischen Verhältnisses des jeweiligen Stoffes (γ; ist eine Stoffkonstante), der Stärke des äußeren Magnetfeldes (B_0) und einer Konstanten, dem Planck'schen Wirkungsquantum. Bei Körpertemperatur dominiert der Einfluss der Temperatur, so dass bei einer Feldstärke von 1,5 Tesla lediglich zehn von 1.000.000 Wasserstoff-Kernspins in das niedrige Energieniveau wechseln. Dieser Anteil genügt jedoch, um eine detektierbare Magnetisierung entlang des Magnetfeldes, die *Längs-* oder *longitudinale Magnetisierung*, zu erzeugen.

Zweitens bewirkt das Einbringen der Kernspins in ein äußeres Magnetfeld, dass die Rotationsachsen der Kernspins um die Richtung dieses Magnetfeldes präzidieren, d. h. die leicht gewinkelten Rotationsachsen kreisen derart um die Längsachse des Magnetfeldes, dass sie den Mantel eines Kegels beschreiben. Bei der Betrachtung von Wasserstoffatomen ergeben sich zwei Arten dieser Kegel: solche für niedrigenergetische und solche für hochenergetische Kernspins. Die Frequenz mit der die Rotationsachsen um die Richtung des äußeren Magnetfeldes präzidieren wird *Larmorfrequenz* (f^L) genannt. Sie bestimmt sich wieder aus dem gyromagnetischen Verhältnis des jeweiligen Stoffes und der Feldstärke (B_0):

$$f^L = \gamma \cdot B_0 \qquad [3.8]$$

Für Wasserstoffkernspins ergibt sich beispielsweise bei einer Feldstärke von B_0 = 1,5 Tesla eine Frequenz von 63,9 MHz, bei B_0 = 3,0 Tesla eine Frequenz von 127,8 MHz. Die präzidierenden Bewegungen der Rotationsachsen verschiedener Kernspins sind dabei nicht „in Phase", vielmehr weisen diese in verschiedene Richtungen. Daher heben sich die von der Hauptachse des äußeren Magnetfeldes abweichenden magnetischen Komponenten der Kernspins gegenseitig auf. Die magnetischen Momente entlang der Richtung des äußeren Hauptmagnetfeldes addieren sich jedoch auf, so dass ein statisches Magnetfeld (die Längsmagnetisierung) entlang dieser Richtung aufgebaut wird. Die Längsmagnetisierung kann dabei als Summenvektor aus den Richtungen der Vektoren des Kernmagnetismus der einzelnen Kernspins verstanden werden.

3.2.1.2 Das Signal der Magnet-Resonanz

Die durch das Einbringen der Kernspins in ein äußeres Magnetfeld erzeugte Längsmagnetisierung bildet die Basis zur Erzeugung des Magnet-Resonanz-Signals, die so genannte Kernresonanz, welche schließlich die Tomografie ermöglicht. Um eine magnetische Kernresonanz zu erzeugen, wird den Kernspins durch einen kurzen Hochfrequenzimpuls Energie zugeführt. Nur wenn dieser elektromagnetische Anregungspuls dieselbe Frequenz besitzt wie die Larmorfrequenz der anzuregenden Kernspins (siehe Gleichung 3.8), kann eine Beeinflussung der Kernspins stattfinden. Die Frequenz, mit der die Anregung erfolgen muss, nennt man *Resonanzfrequenz*. Ein derart applizierter Anregungspuls hat hierbei zwei Effekte auf die Kernspins. Zum einen werden ihre Rotationsachsen ausgelenkt, so dass sich der Winkel zwischen Rotationsachse und Richtung des äußeren Magnetfeldes vergrößert, zum anderen werden die präzidierenden Bewegungen der Rotationsachsen in Phase gezwungen. Die magnetischen Momente der präzidierenden Kernspins heben sich somit, anders als im Ruhezustand, nicht mehr gegenseitig auf, sondern addieren sich, so dass in der Summe eine Magnetisierung entsteht, die von der Ausrichtung des statischen äußeren Magnetfeld abweicht (*transversale Magnetisierung* oder *Quermagnetisierung*). Es findet eine Auslenkung des Summenvektors vom Ruhzustand statt. Der Grad der Auslenkung ist abhängig von der Ausrichtung des applizierten Hochfrequenzimpulses. Ein im 90°-Winkel zur Richtung des äußeren Magnetfeldes angelegter Puls führt z. B. zu einer Magnetisierung senkrecht zum äußeren Magnetfeld.

Bei der MRT wird die Ausprägung der Quermagnetisierung mit Hilfe von elektromagnetischen Spulen registriert. Dabei ist die Intensität des messbaren Signals unmittelbar nach Beendigung des Anregungspulses am stärksten. Danach fällt die Intensität exponentiell ab, so dass sich die charakteristische Form des FID-Signals („*free induction decay*“) ergibt. Der Abfall der Signalintensität ist dabei durch zwei Faktoren bestimmt: die Rückkehr der Kernspins zur Ausgangsorientierung (entlang des äußeren Magnetfeldes) und die Dephasierung der präzedierenden Kernspins. Zudem kann eine extrinsische von einer intrinsischen Dephasierung unterschieden werden. Die extrinsische Dephasierung resultiert aus lokalen Inhomogenitäten im äußeren Magnetfeld, die dazu führen, dass die Kernspins mit leicht unterschiedlichen Larmorfrequenzen präzedieren. Die intrinsische Depha-

sierung ist Folge der Bewegung der Atome (aufgrund der Molekularbewegung) und der wechselseitigen magnetischen Beeinflussung der Atome untereinander.

Die Zeitverläufe der beschriebenen Prozesse verhalten sich gemäß Exponentialfunktionen der allgemeinen Form:

$$S_t = S_0 \cdot e^{-t/T_k} \qquad [3.9]$$

Die Signalintensität zum Zeitpunkt *t* (S_t) ist definiert über die Signalintensität zu Beginn (S_0), d. h. unmittelbar nach Ende des Anregungsimpulses, und einer Zeitkonstanten (T_k)[2]. Bezogen auf die Magnetisierung werden diese Zeitkonstanten *Relaxationszeiten* („*relaxation time*“) genannt, wobei in Abhängigkeit von den zugrunde liegenden Prozessen drei Arten unterschieden werden können. Die T_1- oder longitudinale Relaxationszeit, ist die Zeit, die nach dem Anregungspuls benötigt wird, um wieder 63 % der Signalintensität des Ausgangszustandes (die Längsmagnetisierung) entlang des äußeren Magnetfeldes zu erreichen. Die T_1-Zeit ist also ein Maß für das Zurückklappen der Kernspins nach der Auslenkung. Die T_2*-Relaxationszeit gibt hingegen die Zeitdauer an, bis in Folge des Dephasierungsprozesses der Kernspins die Quermagnetisierung (auf 37 %) reduziert ist. Die T_2-Relaxationszeit ist schließlich ein Maß für die intrinsische Dephasierung der Kernspins als Folge der Wechselwirkungen zwischen den sich bewegenden Atome. Es handelt sich damit sozusagen um die T_2*-Relaxationszeit bereinigt um den Effekt von lokalen Magnetfeldinhomogenitäten. Die Zeitkonstante T_2 ist daher größer als T_2*.

Die Relaxationszeiten sind abhängig von verschiedenen Faktoren: der Art des Elementes, der Feldstärke (somit auch von der Larmorfrequenz) und der Mobilität der Kernspins (also indirekt auch von Temperatur und Viskosität des Mediums, vgl. Abschnitt 3.1 zur Diffusion). Zudem sind sie abhängig von der Präsenz paramagnetischer Ione und Moleküle sowie vom Vorhandensein großer Moleküle. Dies führt dazu, dass verschiedene biologische Gewebe verschiedene Relaxationszeiten besitzen. So besitzt die weiße Substanz des Gehirngewebes bei einer Feldstärke

[2] Die Zeitkonstante ist hierbei ein Äquivalent zur Halbwertszeit bei Exponentialfunktionen mit der Basis 2 für Funktionen mit der Euler’schen Zahl (e) als Basis. Bei Zerfallsfunktionen geben diese an wie viel Zeit vergeht, bis noch 37 % (1/e) der Ausgangsgröße vorhanden sind. Bei Wachstumsfunktionen geben sie die Zeit bis zum Erreichen von etwa 63 % der Endgröße an (1-(1/e)).

von 1,5 Tesla eine T_1-Relaxationszeit von 640 ms, die graue Substanz hingegen eine T_1-Zeit von 880 ms (vgl. Jezzard & Clare, 2001). Die relative Signalintensität ist also, gemessen z. B. bei 400 ms nach Ende des Anregungspulses, für die graue Substanz niedriger als für die weiße Substanz. Auf diesen Unterschieden basieren die Bildkontraste der MRT, die eine Differenzierung verschiedener Gewebetypen ermöglichen.

3.2.1.3 Räumliche Lokalisation des Magnet-Resonanz-Signals

Mit Hilfe der MRT ist es möglich, komplexe Strukturen, wie beispielsweise das Gehirn, zu erfassen. Hierzu wird der zu untersuchende Bereich virtuell als Volumen verstanden, das als dreidimensionales Koordinatensystem konzipiert wird. Dieses besteht aus Schichten, die wiederum aus Zeilen und Spalten aufgebaut sind. Aus dieser Unterteilung ergeben sich kleine Würfel oder Quader, die das kleinste Element und somit die Auflösung des späteren MRT-Bildes darstellen und als *Voxel* („*volume elements*“) bezeichnet werden. Während der MRT wird nun versucht, für jedes Voxel des Volumens einen Messwert zu erhalten. Um dies zu gewährleisten, müssen die Resonanzsignale verschiedenen räumlichen Ursprungs so kodiert werden, dass sie voneinander getrennt und eindeutig ihrem Ursprungsort zugeordnet werden können.

Die grundlegende Idee hierzu wird dem amerikanischen Chemiker und Nobelreisträger Paul C. Lauterbur zugeschrieben. Sie basiert auf dem Zusammenhang von der Larmorfrequenz der Kernspins mit der Stärke des umgebenden Magnetfeldes (vgl. Gleichung 3.8). In der bisherigen Darstellung wurde von einem möglichst homogenen äußeren Magnetfeld ausgegangen, wobei das erzeugte Magnetfeld an verschiedenen Orten innerhalb des Magneten in etwa gleich stark ist. Hieraus ergibt sich, dass auch die Larmorfrequenz und somit das abgegebene Resonanzsignal der Kernspins an allen Orten innerhalb des Magneten vergleichbar ist. Erzeugt man jedoch gezielt für verschiedene räumliche Lokalisationen unterschiedliche lokale Feldstärken, so resultieren hieraus Frequenzunterschiede im Präzedieren der Kernspins. Die Frequenz der Resonanzsignale wird somit ortsspezifisch. Die verschiedenen Frequenzen lassen sich schließlich durch eine Frequenzzerlegung des Signals voneinander trennen und somit den Ursprungsorten zuordnen.

Zur Ortskodierung der Signale werden so genannte *Magnetfeldgradienten* verwendet. Während der Magnet-Resonanz-Untersuchung können diese flexibel in alle Raumrichtung und in schneller Folge zusätzlich zum Hauptmagnetfeld ein- und ausgeschaltet werden. Die Gradienten werden dabei so geschaltet, dass sich drei voneinander unterscheidbare Kodierschritte ergeben. Sie ermöglichen es, das Resonanzsignal so zu gestalten, dass eine eindeutige räumliche Lokalisierung im dreidimensionalen Koordinatensystem möglich wird.

Der erste Kodierschritt wird als *selektive Anregung* bezeichnet. Unmittelbar vor der Applikation des Anregungspulses wird hierbei ein linearer Magnetfeldgradient vorübergehend eingeschaltet. Dies führt ortsabhängig zu unterschiedlichen Larmor- und somit Resonanzfrequenzen der Kernspins. Der daraufhin folgende Anregungspuls deckt jedoch nur einen Ausschnitt des nun vorhandenen Frequenzbereichs ab. Da nur solche Kernspins beeinflusst werden, deren Resonanzfrequenz der Frequenz des Anregungspulses entspricht, findet eine ortsselektive Anregung der Kernspins statt. Benachbarte Kernspins werden nicht angeregt, da dort eine andere Magnetfeldstärke vorherrscht und somit eine andere Resonanzfrequenz existiert. Diese selektive Anregung der Kernspins wird zur gezielten Auswahl einer räumlich definierbaren Schicht eingesetzt, die als ein Ebenenschnitt durch das untersuchte Objekt verstanden werden kann. Daher wird der angelegte Magnetfeldgradient auch als Schichtselektionsgradient bezeichnet. Die erste Koordinate im dreidimensionalen Raum ist somit festgelegt. Je stärker (oder steiler) der angelegte Gradient, desto selektiver wird die Anregungen und desto dünner die Schicht. Die Richtung in die der Gradient angelegt wird bestimmt die Schnittführung der Aufnahme und wird Schichtselektionsrichtung genannt.

Die Kodierung der zweiten Koordinate erfolgt nach ähnlichen Prinzipien wie die oben beschriebene Schichtselektion. Ein linearer Magnetfeldgradient wird während der Signalakquisition (Aufzeichnung) längs einer der beiden Achsen der zu untersuchenden Schicht angelegt. Das empfangene Resonanzsignal besteht somit aus verschiedenen Frequenzen, die jeweils ortsspezifisch für Kernspins einer Zeile der ausgewählten Schicht sind. Diese Methode wird daher auch als *Frequenzkodierung* bezeichnet. Durch Anwendung einer Frequenzanalyse mit der so genannten Fourier-Transformation werden die einzelnen Anteile des Resonanzsignals getrennt. Der hierbei verwendete Gradient wird auch als

Auslesegradient bezeichnet, die geschaltete Richtung als Auslese- oder Messrichtung.

Der dritte Kodierschritt wird schließlich nicht über die Frequenz, sondern über die Phase des Resonanzsignals vollzogen (*Phasenkodierung*). Zu diesem Zweck schaltet man einen weiteren Magnetfeldgradienten senkrecht zur Schichtselektions- und zur Ausleserichtung ein. Dieser Phasenkodiergradient wird unmittelbar nach dem Anregungspuls für einen kurzen Moment eingeschaltet. In diesem Zeitraum haben die Kernspins, in Abhängigkeit von ihrer Position entlang dieser Phasenkodierrichtung, unterschiedliche Larmorfrequenzen. Die Kernspins beginnen folglich zu dephasieren, wobei der Grad der Dephasierung (die Phasenverschiebung) abhängig von ihrer Position entlang der Phasenkodierrichtung ist. Die Phasenverschiebung bleibt auch nach Abschalten des Gradienten erhalten und die enthaltene räumliche Information kann über eine Phasenanalyse nutzbar gemacht werden. Allerdings benötigt man hier, im Gegensatz zur Frequenzkodierung, für jede Position die man in Phasenkodierrichtung kodieren möchte eine separate Messung. Der Phasenkodiergradient muss hierzu jedes Mal in einer anderen Stärke (Amplitude) appliziert werden. Bei 256 Bildpunkten in Phasenkodierrichtung sind somit 256 Wiederholungen (Repetitionen) notwendig. Somit wird die Auflösung in Phasenkodierrichtung zu einer entscheidenden Bestimmungsgröße für die Dauer der Messung.

3.2.1.4 Der Bildkontrast und Magnet-Resonanz-Sequenzen

Die Durchführung der MRT hat das Ziel, verschiedene Strukturen des Gehirns darzustellen und diese voneinander zu differenzieren. Dieses Bestreben wird durch die Tatsache unterstützt, dass verschiedene Gewebetypen unterschiedliche Charakteristika besitzen, die sich auch in den magnetischen Eigenschaften des Gewebes niederschlagen. Sie besitzen daher unterschiedliche T_1-, T_2*- und T_2-Relaxationszeiten sowie divergierende Protonendichten pro Volumeneinheit. Durch die Wahl einer geeigneten Messsequenz lassen sich diese Eigenschaften nutzen, um gute Kontraste zwischen interessierenden Gewebestrukturen auf den späteren MRT-Bildern zu erzielen. Diese Messsequenzen werden daher unter anderem nach

der magnetischen Eigenschaft benannt, welche das größte „Gewicht“ beim Zustandekommen des Bildkontrastes besitzt (z. B. T_1-gewichtet).

Mit Hilfe von Messsequenzen wird der Ablauf einer Magnet-Resonanz-Untersuchung so festgelegt, dass der gewünschte Bildkontrast resultiert. Dabei definieren diese die Art und Weise, wie die verschiedenen Komponenten eines MR-Tomografen (z. B. hochfrequente Anregungspulse oder Magnetfeldgradienten) zur Bildgebung genutzt werden. Hierbei werden bestimmte Strategien verwendet, um das resultierende Signal hinsichtlich Intensität oder Gewichtung zu optimieren und eine schnellere Folge von Anregungen zu ermöglichen. Die wichtigsten Vertreter sind so genannte *Spinecho*-, *Inversion-Recovery*- und *Gradientenecho*-Verfahren, die in vielen Variationen in der Literatur beschrieben werden. Unterschiede zwischen verschiedenen Messsequenzen finden sich auch in Bezug auf die Erfassung bzw. das Auslesen des erzeugten Resonanzsignals. Die wichtigste Entwicklung auf diesem Gebiet stellt sicherlich die Technik des *Echoplanar Imaging* (EPI) dar. Dieses Vorgehen ermöglicht es, durch das schnelle Schalten der Auslesegradienten zwischen zwei Anregungen, eine hohe Zahl von Auslesungen durchzuführen und das gesamte Aufnahmevolumen schneller zu erfassen.

An dieser Stelle sei der Grundgedanke dieser Messsequenzen an der Spinecho-Sequenz exemplarisch erklärt. Die Spinecho-Sequenz wurde ausgewählt, da sie die Grundlage zur Erklärung der diffusionsgewichteten Bildgebung liefert. Für eine ausführliche Darstellung anderer gebräuchlicher Varianten von Messsequenzen sei auf entsprechende Literatur verwiesen (z. B. Rink, 2001).

Das wesentliche Merkmal eine Spinecho-Pulssequenz ist, dass nach einem 90°-Anregungspuls ein zusätzlicher entgegengesetzter 180°-Puls mit einem Zeitabstand (τ) folgt (vgl. Abbildung 3-2). Wie oben beschrieben (vgl. Abschnitt 3.3.1.2) führt der initiale 90°-Hochfrequenzpuls zur Auslenkung der Kernspins und zwingt diese in Phase. Die Quermagnetisierung senkrecht zum äußeren Magnetfeld wird aufgebaut. Da die Kernspins aufgrund von Inhomogenitäten im äußeren Magnetfeld leicht unterschiedliche Larmorfrequenzen aufweisen, beginnen die Kernspins unmittelbar nach Abschalten des Pulses zu dephasieren. Folgt nun ein 180°-Anregungspuls (mit gleicher Stärke und Dauer des initialen 90°-Pulses) dreht sich der Dephasierungsprozess um, er wird rückläufig. Die Kernspins beginnen

wieder zu rephasieren, so dass diese nach Verstreichen einer weiteren Zeit τ wieder vollkommen in Phase präzidieren. Zusätzlich wird der magnetische Summenvektor, der durch die Dephasierung abgebaut wird, durch die Rephasierung wieder aufgebaut. Das Signal, das durch die Rephasierung entsteht, wird schließlich ausgelesen. Die Zeit zwischen initialem 90°-Puls und maximaler Amplitude dieses Spinechos beträgt 2τ. Die Amplitude des Echos, also die Signalintensität, ist gegenüber der ursprünglichen, nach dem initialen 90°-Puls auftretenden Signalintensität, reduziert. Der Vorteil der Spinecho-Technik ist, dass sie den Signalabfall, der aufgrund von Magnetfeldinhomogenitäten auftritt, kompensiert. Der beobachtbare Signalabfall ist somit ausschließlich eine Funktion der T_2-Relaxationszeit und ist nicht mehr als T_2*-Relaxationszeit zu betrachten. Die Geschwindigkeit von Spinecho-Verfahren kann dadurch erhöht werden, dass in der Folge des Anregungspulses mehrere 180°-Pulse geschaltet werden, so dass für jede Anregung mehrere Echos (mit abnehmender Amplitude) erfasst werden können.

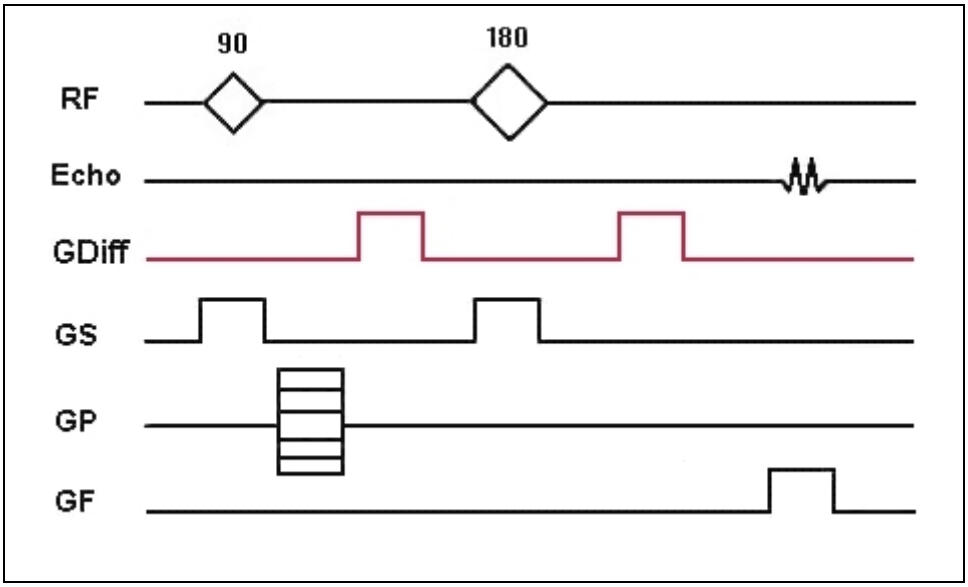

Abbildung 3-2: Schematische Darstellung des zeitlichen Ablaufs (links nach rechts) einer Spinecho-Pulssequenz mit zusätzlich geschalteten Diffusionsgradienten (GDiff). RF steht für die beiden Hochfrequenz-Anregungspulse (90° und 180°); GP, GS und GM symbolisieren die Schaltsequenz der Phasenkodier-, Schichtselektions- und Frequenzkodiergradienten, die eine räumliche Lokalisation des MR-Signals (Echo) ermöglichen (vgl. Abschnitt 3.3.1.3). Ausführlich beschrieben wird die diffusionsgewichtete Spinecho-Sequenz in Abschnitt 3.3.2.

3.2.2 Diffusionsgewichtete und Diffusions-Tensor MRT

Wie bereits oben angedeutet ist es mit Hilfe der MRT möglich, den Prozess der Diffusion bzw. den Diffusionskoeffizienten *D* (siehe Gleichung 3.2) zu messen. In der einfachsten Form erfolgt die Messung des Diffusionskoeffizienten mit Hilfe einer herkömmlichen Spinecho-Sequenz, die um zwei starke Magnetfeldgradienten (die so genannten Diffusionsgradienten) erweitert wurde (Le Bihan, 1991; 1995). Bei dieser Technik wird ein Gradient der Stärke *G* mit der Dauer δ und einem Zeitabstand Δ längs einer Raumrichtung symmetrisch sowohl vor als auch nach dem 180°-Hochfrequenzpuls der Spinecho-Sequenz geschaltet (Abbildung 3-2). Wie oben beschrieben bringt der initiale 90°-Anregungspuls zunächst die anfänglich longitudinale Magnetisierung in die Transversalebene (d. h. die Quermagnetisierung wird aufgebaut) und die Dephasierung der Kernspins beginnt. Durch den ersten Diffusionsgradienten erhalten diese zusätzlich eine Phasenverschiebung längs der Raumrichtung, in die dieser geschaltet wurde. Der zweite Diffusionsgradient bewirkt eine identische Phasenverschiebung allerdings (da nach dem 180°-Umkehrpuls folgend) in die entgegengesetzte Richtung, so dass die anfängliche Verschiebung wieder aufgehoben wird. Folglich würde der 180°-Puls wieder zu der erwarteten Rephasierung der Kernspins führen, so dass das gemessene Spinecho die T_2-Relaxationszeit wiedergibt. Ändern die jeweiligen Wassermoleküle jedoch ihre Position im Zeitintervall zwischen der Schaltung beider Diffusionsgradienten, so werden die Effekte des ersten Gradienten durch den zweiten nicht vollständig kompensiert. Die sich bewegenden Kernspins erhalten eine andere Phasenverschiebung durch den ersten, als durch den zweiten Diffusionsgradienten. Dies führt dazu, dass die Kernspins nicht vollständig rephasieren. Die Signalintensität wird daher zusätzlich, über den normalen Verlauf der T_2-Relaxationszeit hinaus, vermindert. Eine Abschätzung des resultierenden Signalverlustes (für jedes Voxel des Volumens) erhält man, indem man die Signalintensität mit den geschalteten Diffusionsgradienten zu der Signalintensität ohne diese Gradienten (SI_0) in Beziehung setzt. Man benötigt also mindestens zwei Messungen, um den Signalverlust abschätzen zu können: ein (T_2-gewichtetes) Referenzbild und das eigentliche diffusionsgewichtete Bild (vgl. Abbildung 3-3).

Die Stärke des Signalverlustes steht dabei in einer definierten Beziehung zum Diffusionskoeffizienten, die in der folgenden exponentiellen Gleichung dargestellt ist (Le Bihan und Basser, 1995; Le Bihan und van Zijl, 2002; Parker, 2004):

$$SI = SI_0 \cdot e^{-bD} \qquad [3.10]$$

Wobei *b*, der so genannte Diffusionsgewichtungsfaktor (oder kurz b-Gewicht), sich aus den Parametern der Messsequenz (siehe oben) und dem gyromagnetischen Verhältnis ergibt. Für die beschrieben Spinecho-Diffusionssequenz lässt sich das b-Gewicht wie folgt bestimmen:

$$b = \gamma^2 G^2 \delta^2 \left(\Delta - \frac{\delta}{3} \right) \qquad [3.11]$$

Da das b-Gewicht bei Aufzeichnung des T_2-gewichteten Referenzbildes etwa einen Wert von null besitzt, wird dieses auch B0-Bild genannt (vgl. Abbildung 3.3). Angegeben wird das b-Gewicht in der Maßeinheit s/mm². Den Diffusionskoeffizienten erhält man schließlich durch Auflösen der Gleichung 3.10 nach D:

$$D = -\frac{1}{b} \cdot \ln \frac{SI}{SI_0} \qquad [3.12]$$

Der Diffusionskoeffizient, den man auf diese Weise für jedes Voxel berechnen kann, wird auch als „*apparent diffusion coefficient*“ (ADC) bezeichnet (Abbildung 3.3). Diese Bezeichnung wird genommen, da nicht die „freie“ Diffusion erfasst wird, sondern vielmehr ein Maß, das aus der Interaktion der diffundierenden Moleküle mit dem Medium resultiert. Für die weitere Darstellung wird jedoch zur Vereinfachung der Begriff Diffusionskoeffizient und das Symbol „*D*“ an Stelle von ADC verwendet.

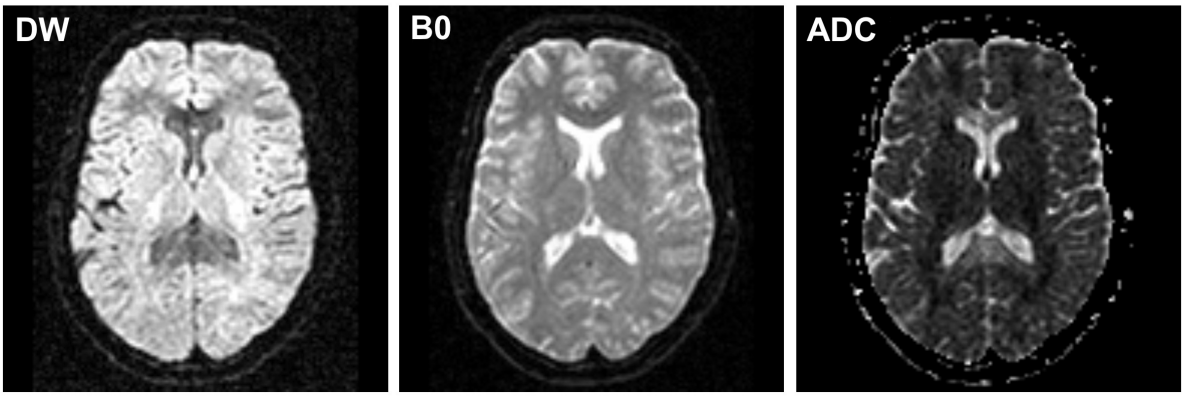

Abbildung 3-3: Die drei Bilder zeigen dieselbe axial orientierte Schicht einer Aufnahme mit (DW, b = 600 s/mm²) und ohne Diffusionsgewichtung (B0; Referenzbild; b = 0 s/mm²) sowie für eine nach Formel 3.12 berechnete ADC-Karte. Der Diffusionsgradient wurde in einer Links-rechts-Orientierung geschaltet. Auf dem DW-Bild ist daher eine deutliche Abnahme des Signals im Genu und Splenium des Corpus callosum zu sehen, da hier aufgrund der Orientierung der Axone kaum Diffusionshindernisse senkrecht zur diffusionssensitiven Orientierung (links-rechts) vorhanden sind. Demgegenüber kodieren ADC-Karten, entstanden durch die Relativierung von DW- an B0-Bildern, die Stärke der Diffusion in die gemessene Richtung. Folglich sind hier beide Regionen des Corpus callosum heller als andere Bereiche des Gehirngewebes.

Es ist zu betonen, dass das bisher beschriebene Vorgehen es nur ermöglicht den Diffusionskoeffizienten entlang der Richtung der angelegten Gradienten zu erfassen. Dies würde genügen, wenn es sich lediglich um einen isotropen Prozess handelt, da hier die Diffusion in alle Raumrichtungen identisch ist (vgl. Abschnitt 3.1). In biologischen Systemen wie dem Gehirn, ist die Diffusion in der Regel jedoch anisotrop. Eine Aufnahme in lediglich eine Richtung führt somit zu einer Fehleinschätzung der Diffusion. Um einen anisotropen Diffusionsprozess genau zu beschreiben, ist es somit nötig, den gesamten Diffusions-Tensor zu erfassen (vgl. Gleichung 3.4). Dies geschieht, indem die diffusionsbedingte Signalabschwächung bzw. die Diffusionsstärke in mindestens sechs nicht-kollinearen Richtungen erfasst wird. Erst dies ermöglicht schließlich eine objektive Quantifizierung der Diffusion unabhängig von der Richtung des einzelnen Diffusionsgradienten oder von der Orientierung des Probanden im MR-Tomografen (Basser, 1995; Parker, 2004; Pierpaoli und Basser, 1996; Pierpaoli et al., 1996).

Die mathematische Bestimmung der sechs unabhängigen Elemente des Tensors ist dabei von Anzahl und Ausrichtungen der eingesetzten Diffusionsgradienten abhängig (Le Bihan et al., 2001; Masutani, Aoki, Abe, Hayashi und Otomo, 2003). Die Gradientenrichtungen werden bezogen auf das MRT-Messvolumen definiert, dessen Ausrichtung vor Beginn der Aufzeichnung festgelegt wird

(vgl. Abschnitt 3.2.1.3). Innerhalb dieses Referenzraumes („*reference*“ oder „*laboratory frame*“) können die Gradientenrichtungen als Vektoren verstanden und folglich über drei Koordinaten definiert werden. So kann beispielsweise ein Gradient der parallel zur Phasenkodierrichtung geschaltet wird mit den Koordinaten [1 0 0] angegeben werden. Ein Gradient der diagonal innerhalb einer Schicht verläuft (eine Ebene aufgespannt durch Phasenkodier- und Messrichtung) kann folglich als Vektor [1 1 0] dargestellt werden. Aus der Beziehung der einzelnen Richtungsvektoren zueinander lässt sich schließlich bestimmen, zu welchen Anteilen die gemessene Diffusionsstärke in die einzelnen Richtungen in die Berechnung der Tensorelemente einfließt. Eine allgemeine, formale Beschreibung des Vorgehens findet sich z. B. bei Masutani et al. (2003). Im Fall von sechs Diffusionsgradienten, wie sie in den in Abschnitt 4 beschriebenen Arbeiten verwendet wurden (also [1 0 0], [0 1 0], [0 0 1], [1 1 0], [0 1 1], [1 0 1]), entsprechen die Hauptdiagonalelemente des Tensors den Signalintensitäten der diffusionsgewichteten Bilder, die in die jeweiligen Hauptachsen des Messvolumens aufgenommen wurden: $D_{xx}= D_p$, $D_{yy}= D_m$, $D_{zz}= D_s$ (wobei *p* für Phasenkodier-, *m* für Mess- und *s* für Schichtselektionsrichtung stehen). Die sechs Nebendiagonalelemente lassen sich hingegen wie folgt bestimmen:

$$\begin{aligned} D_{xy} &= D_{yx} = D_{pm} - (0{,}5 \cdot D_p + 0{,}5 \cdot D_m) \\ D_{yz} &= D_{zy} = D_{ms} - (0{,}5 \cdot D_m + 0{,}5 \cdot D_s) \\ D_{xz} &= D_{zx} = D_{ps} - (0{,}5 \cdot D_p + 0{,}5 \cdot D_s) \end{aligned} \qquad [3.12]$$

Hat man die Elemente des Tensors auf diese Weise bestimmt, so ist der dreidimensionale Diffusionsprozess innerhalb eines Voxels vollständig beschrieben. Die aus dem Tensor durch Diagonalisierung bestimmbaren Eigenvektoren und Eigenwerte (vgl. Abschnitt 3.1) lassen sich schließlich zur Darstellung und vor allem zur Parametrisierung des Diffusionsprozesses verwenden (vgl. Abschnitt 3.2.3).

3.2.2.1 Varianten der Messung des Diffusionskoeffizienten

Neben der im vorhergehenden Abschnitt skizzierten einfachen diffusionsgewichteten Spinecho-Sequenz sind inzwischen eine Reihe von weiteren Sequenzen für die diffusionsgewichtete Bildgebung entwickelt worden, deren Ziel es vor allem ist, eine bessere Qualität der Daten und eine Reduktion der Aufnahmezeit

zu erreichen (zum Überblick siehe Ito, Mori und Melhem, 2002; Le Bihan et al., 2001). Im Folgenden seien daher kurz einige wichtige Varianten dargestellt.

3.2.2.1.1 „*Single-shot*“- vs. „*Multi-shot*“-Technik

Eine wichtige Unterscheidung ist die zwischen „*Single-shot*“- und „*Multi-shot*“-Sequenzen. „*Single-shot*“-Techniken (oder „*snapshot*“ genannt) werden so bezeichnet, da hier die gesamte Schicht mit einer Anregung aufgezeichnet wird. Sie sind schlechter in ihrer Bildauflösung, benötigen dafür aber weniger Aufnahmezeit als „*Multi-shot*“-Echoplanar-Sequenzen. Zudem sind sie weniger anfällig für Bewegungsartefakte, die durch Atmung, Fluss der Cerebrospinalflüssigkeit, Blutfluss und unwillkürliche Kopfbewegungen entstehen können. Die „*Multi-shot*“-Sequenzen (auch als „*interleaved*“ oder „*segmented*“ bezeichnet) erreichen eine höhere Auflösung und ein besseres Signal-zu-Rausch-Verhältnis, benötigen jedoch mehr Aufnahmezeit. Zudem ist diese Technik besonders anfällig für Bewegungsartefakte, da hier die Aufnahme einer Schicht zu verschiedenen Zeitpunkten erfolgt. Um das Auftreten von Bewegungsartefakten zu reduzieren, werden diffusionsgewichtete „*Multi-shot*“-Echoplanar-Sequenzen mit zwei Korrekturmechanismen versehen. Zum einen wird das so genannte „*cardiac gating*“ (oder „*cardiac triggering*“) verwendet, das die Aufnahmen mit dem Herzschlag so koordiniert, dass die durch den Blutfluss bedingten Artefakte reduziert werden (Nunes, Jezzard und Clare, 2005). Zum zweiten wird das so genannte Navigationsecho („*navigator echo*“) eingesetzt, das kleine Bewegungen zwischen den Aufnahmen ausgleichen kann (Ito et al., 2002; Melhem et al., 2002).

3.2.2.1.2 Anzahl der Diffusionsrichtungen

Die Anzahl der Richtungen, in denen diffusionsgewichtete Bilder aufgenommen werden, kann variieren (z. B. Le Bihan et al., 2001). Für die Bestimmung und vollständige Erfassung des dreidimensionalen Diffusionsprozesses genügt allerdings die Aufnahme in sechs Richtungen. Die sechs unabhängigen Elemente des symmetrischen Diffusions-Tensors können eindeutig bestimmt

werden. Die Verwendung von mehr als sechs Richtungen führt zu einer Überbestimmung des Tensors. Anders ausgedrückt: es sind mehr Gleichungen vorhanden als Unbekannte. Die Integration von zusätzlichen Richtungen führt jedoch zu einer besseren Approximation des Tensors. Vergleichende Analysen konnten daher eine Verringerung der Varianz der Tensorelemente mit zunehmender Anzahl einbezogener Richtungen zeigen (Poonawalla und Zhou, 2004). Auch die Berechnung von Diffusions-Parametern wird zuverlässiger (Papadakis et al., 1999; Poonawalla und Zhou, 2004; Skare, Li, Nordell und Ingvar, 2000). Allerdings ist jede zusätzlich Richtung mit einer Zunahme an Aufnahmezeit verbunden, was vor allem in Verbindung mit ohnehin schon zeitaufwendigen „*Multi-shot*“-Verfahren schnell problematisch wird. Daher findet man eine höhere Anzahl an aufgenommenen Richtungen vor allem in Kombination mit „*Single-shot*“-Sequenzen.

3.2.2.1.3 Wahl des b-Faktors

Wie oben dargestellt (Formel 3.11) lässt sich der b-Faktor aus Stärke, Dauer und Zeitabstand der Diffusionsgradienten bestimmen. Er bildet ein Maß für den Grad der Diffusionsgewichtung. Die in der Literatur verwendeten Werte variieren zumeist zwischen 600 und 1500 s/mm², wobei ein b-Faktor von 1000 s/mm² am weitaus häufigsten verwendet wird. Simulations- und empirische Studien verweisen zudem auf eine direkte Beziehung zwischen der Stärke der Gewichtung und der Qualität der Messung. Je stärker die Gewichtung, desto stärker kommt die Interaktion zwischen Diffusionsprozess und Charakteristiken des Mediums zu tragen (DeLano, Cooper, Siebert, Potchen und Kuppusamy, 2000): der Aufbau des Mediums wird besser durch die Diffusion erfasst. So konnte beispielsweise gezeigt werden, dass DTI-basierte Vermessungen von Fasersträngen der weißen Substanz, sich erst bei extrem hohen b-Faktoren ($b > 6000$ s/mm²) der tatsächlichen bei histologischer Analyse erfassten Größe annähert, während es bei niedriger Gewichtung zu einer Überschätzung der Strukturen kommt (Ronen, Ugurbil und Kim, 2005). Allerdings geht eine höhere Diffusionsgewichtung immer auch mit einer stärkeren Abschwächung des Signals einher, was wiederum den Einfluss des Rauschens auf die gewonnenen Diffusionsparameter verstärkt (Poonawalla und Zhou, 2004).

3.2.3 Parametrisierung der Diffusion

Vier verschiedene Arten von Parametern können aus den DTI-Daten berechnet werden: die Hauptrichtung der Diffusion, das Maß der Mittleren Diffusion, der Grad der Anisotropie sowie Maße, welche die Information aus mehreren benachbarten Voxeln integrieren (Intervoxel-Maße).

3.2.3.1 Die Hauptrichtung der Diffusion

Folgt man dem im Abschnitt 3.1 beschriebenen Modell, so korrespondieren die drei Eigenvektoren des Diffusions-Tensors mit den drei Hauptachsen des Diffusionsellipsoids. Dabei steht der Eigenvektor ($\underline{v}_1$) mit dem größten Eigenwert (λ_1) für die größte der drei Hauptachsen und somit die Hauptrichtung der Diffusion. Da die Diffusion vor allem durch zelluläre Komponenten behindert wird, die parallel zur Orientierung der Axone liegen, wird angenommen, dass die Richtung des größten Eigenvektors die Ausrichtung der Axone innerhalb eines Voxels widerspiegelt. Das gesamte Messvolumen kann somit auch als dreidimensionales Vektorfeld verstanden werden, welches den Faserverlauf des Gehirns darstellt.

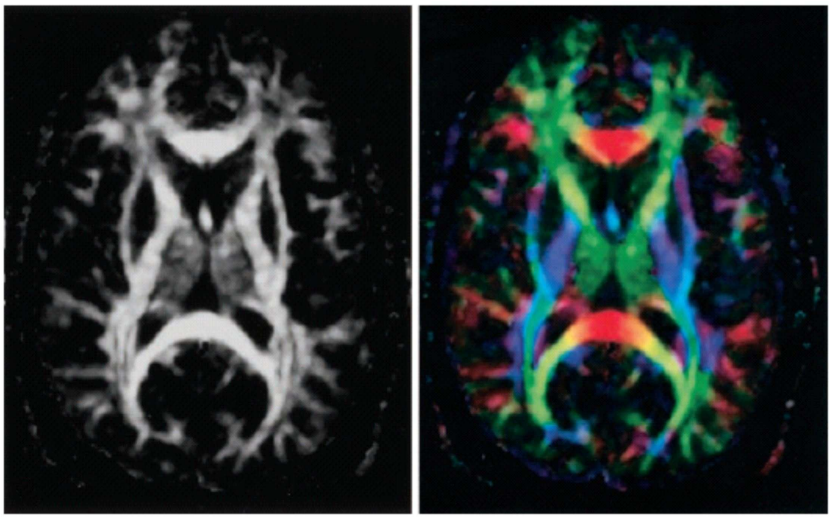

Abbildung 3-4: Während auf der Anisotropiekarte (links) die großen Faserstränge deutlich abgegrenzt sind, kodiert die Farbkarte (rechts) für jedes Voxel zusätzlich die Ausrichtungen des größten Eigenvektors ($\underline{v}_1$). Hierbei steht die Farbe „Rot“ für eine Links-Rechts-Ausrichtung, „Grün“ für eine Anterior-Posterior-Orientierung sowie „Blau“ für eine senkrecht (kaudal-kranial) zur Schicht verlaufende Ausrichtung. Abbildung aus Jellison et al. (2004, S. 357).

In der Literatur finden sich zwei Ansätze, wie diese Vektorfelder genutzt werden können. Wie in Abbildung 3-4 dargestellt, kann zum einen versucht werden den Faserverlauf mittels so genannte Farb- und Vektorkarten („*color mapping*“ oder „*fiber orientation mapping*“) des Gehirns zu visualisieren (Douek, Turner, Pekar, Patronas und LeBihan, 1991; Melhem et al., 2002; Wiegell et al., 2000) und so ergänzende Information z. B. zu Anisotropiekarten zu erhalten.

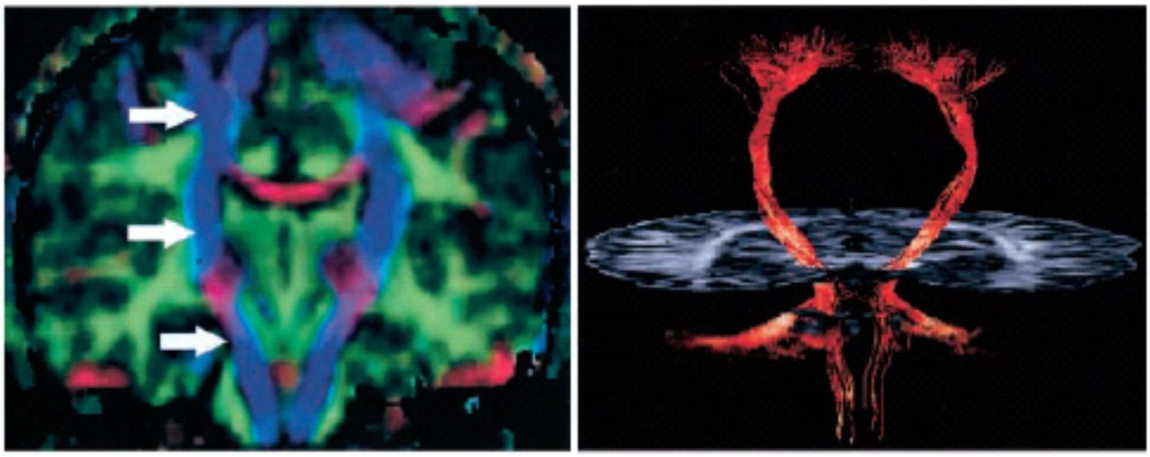

Abbildung 3-5: Die koronal orientierte Farbkarte (links) zeigt deutlich den Verlauf des Tractus corticospinalis (Blau) in beiden Hemisphären. Die Pfeile verweisen (von oben nach unten) auf die Corona radiata, die Capsula interna und den Hirnstil. Das zweite Bild (rechts) zeigt das Ergebnis einer dreidimensionalen Traktografie des Tractus corticospinalis. Abbildung aus Jellison et al., (2004, S.361).

Darüber hinaus liefern die Vektorfelder die Möglichkeit Faserverläufe der weißen Gehirnsubstanz mittels der so genannten Traktografie („*fiber tracking*“) auch über längere Strecken nachzuvollziehen (zum Überblick siehe z. B.: Bammer, Acar und Moseley, 2003; Melhem et al., 2002; Mori und van Zijl, 2002). Hierbei wird versucht, ausgehend von einem Startvoxel und immer der Richtung des größten Eigenvektors folgend, von Voxel zu Voxel durch das Vektorfeld zu ziehen, um so Faserverbindungen zwischen verschiedenen Gehirnstrukturen zu bestimmen (Abbildung 3-5). Zur Durchführung der Traktografie sind inzwischen eine Reihe von Verfahren vorgeschlagen worden (Hagmann et al., 2003; Koch, Norris und Hund-Georgiadis, 2002; Lazar et al., 2003; Mori, Crain, Chacko und van Zijl, 1999; Parker, Wheeler-Kingshott und Barker, 2002), deren Ergebnisse durchaus eindrucksvoll sind. Vor allem große Projektions-, Assoziations-, und Kommissurenbahnen der weißen Substanz lassen sich gut und anschaulich nachvollziehen (Catani, Jones, Donato

und Ffytche, 2003; Catani, Jones und Ffytche, 2005; Jellison et al., 2004; Wakana, Jiang, Nagae-Poetscher, van Zijl und Mori, 2004). Die Darstellung feinerer, weniger stark ausgeprägter Verbindungen ist allerdings aufgrund der geringen räumlichen Auflösung der DTI-Bilder noch immer begrenzt.

3.2.3.2 Die Mittlere Diffusion

Die *Mittlere Diffusion* (MD, „*mean diffusion*“) ist ein Maß für die gesamte Diffusion in einem Voxel und somit ein Indikator für das Vorhandensein von Diffusionsbarrieren und -restriktionen (Abbildung 3-6). Sie wird gebildet aus der Spur des Tensors (die Summe der Hauptdiagonalelemente) dividiert durch die Zahl drei. Die Spur wird verwendet, da sie sich aufgrund ihrer Invarianzeigenschaft bezüglich der Orientierung des „*laboratory frame*“ und der Richtung der diffusionseinschränkenden Strukturen auszeichnet (z. B. Basser, 1995). Da die Summe der Eigenwerte einer symmetrischen Matrix identisch mit ihrer Spur ist, kann man MD auch aus den drei Eigenwerten des Tensors bestimmen.

$$MD = \frac{D_{xx} + D_{yy} + D_{zz}}{3} = \frac{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3}{3} \qquad [3.14]$$

Die Verwendung der Eigenwerte macht die inhaltliche Bedeutung der MD deutlich: sie ist die gemittelte Diffusionsstärke der drei Hauptrichtungen (Hauptachsen des Ellipsoids, Eigenvektoren).

3.2.3.3 Die Diffusions-Anisotropieindizes

Die Diffusions-Anisotropieindizes (DAI) stellen den Versuch dar, die Anisotropie im Gewebe, mit einem einzigen Wert zu beschreiben und somit indirekt mikrostrukturelle Eigenschaften des Gewebes darzustellen. Diese Indizes sind objektiv, d. h. sie stehen in monotoner Beziehung zu einer bedeutungsvollen physikalischen Größe (der Anisotropie), und sind invariant in Bezug auf die Orientierung des Gewebes im Voxel, die Richtung der angewendeten Gradienten und die Ausrichtung des „*laboratory frame*“ (Basser, 1995; Basser und Pierpaoli,

1996; Pierpaoli und Basser, 1996; Ulug und van Zijl, 1999). In der Literatur sind eine Reihe solcher Indizes definiert worden (vgl. Tabelle 3-1), von denen die gebräuchlichsten hier kurz diskutiert werden sollen (siehe auch Kingsley und Monahan, 2005; Skare et al., 2000).

Die einfachsten Varianten der DAI bestehen allerdings aus den Verhältnissen der Eigenwerte des Tensors zueinander. Sie können zur Beurteilung der Form des Diffusionsellipsoids eingesetzt werden. Ordnet man die drei Eigenwerte des Tensors in absteigender Reihenfolge (λ_1, λ_2, λ_3) und setzt z. B. den zweiten zu dem dritten ins Verhältnis, so erhält man ein Maß für die zylindrische Symmetrie des Ellipsoids. Auch andere Verhältnisbildungen sind denkbar (vgl. Basser, 1995). Allerdings führt das bilden einer Rangreihe der messfehlerbehafteten Eigenwerte zu einer Verzerrung („*sorting bias*“) bei Berechnung der Anisotropie (Martin, Papadakis, Huang, Hall und Carpenter, 1999). Daher werden in der Regel DAI bevorzugt, die ohne eine Eigenwertsortierung auskommen.

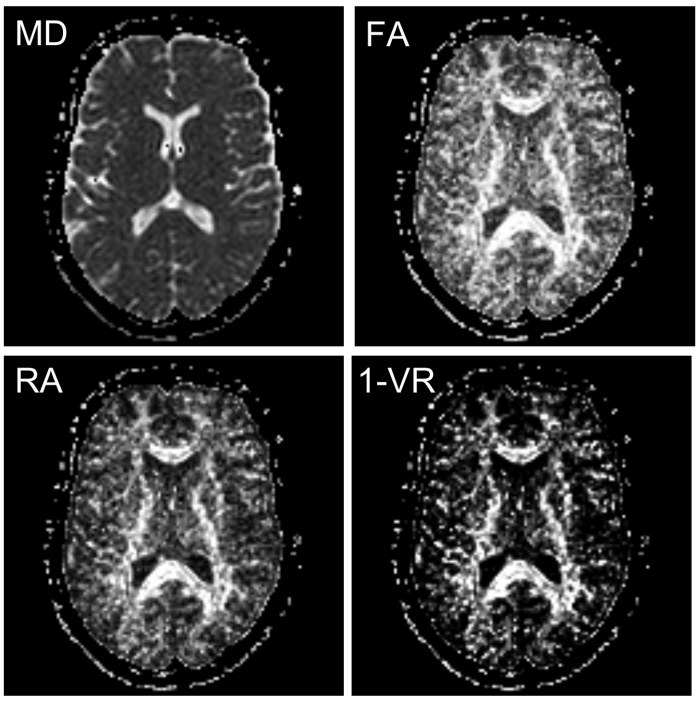

Abbildung 3-6: Dargestellt sind transversal- orientierte Karten des Parameters Mittlere Diffusion (MD) sowie von drei unterschiedlichen Anisotropieparametern (FA: Fraktionale Anisotropie, RA: Rationale Anisotropie, 1-VR: „*Volume Ratio*“; Details siehe Text). Auf den MD-Karten sind die mit Liquor gefüllten Räume des Gehirns hell, d. h. mit hoher Bildintensität dargestellt, da dort der Diffusionsprozess weitgehend ungehindert stattfinden kann. Hingegen besitzen die Ventrikel auf Anisotropiekarten eine niedrige Intensität, da sich dort die Diffusion gleichmäßig in alle Richtungen ausbreiten kann und somit isotrop ist. Hohe Anisotropie zeigt sich hingegen in den Fasertrakten der weißen Substanz. Die Bilder entstammen einer DTI-Sequenz unter Verwendung von diffusionsgewichteten Aufnahmen in sechs Richtung (b = 600 s/mm², vgl. Studie 1 und 2; Kapitel 4)

Tabelle 3-1: Übersicht über die wichtigsten Diffusions-Anisotropieindizes.

Name	Abkürzung	Wertebereich[a]	Autoren
Anisotrope Abweichung („*anisotropic deviation*“)	*AD*	0 bis 2,449	Basser (1995)
Fraktionale Anisotropie („*fractional anisotropy*“)	*FA*	0 bis 1	Basser (1995)
„*Gamma-Variate Anisotropy*“	*GV*	0 bis 1	Armitage und Bastin (2000)
Relative Anisotropie („*relative anisotropy*“)	*RA*	0 bis 1,414	Basser (1995)
Standardabweichung (des Tensors)	A_{sd} oder *sRA*	0 bis 1	Conturo et al. (1996)
Ultimate Anisotropie („*surface/average*“)	UA_{surf}	0 bis 1	Ulug und van Zijl (1999)
Ultimate Anisotropie („*volume/average*“)	UA_{vol}	0 bis 1	Ulug und van Zijl (1999)
Ultimate Anisotropie („*volume/surface*“)	$UA_{vol,surf}$	0 bis 1	Ulug und van Zijl (1999)
Volumenverhältnis[b] („*volume ratio*“)	*VR* bzw. *1-VR*	1 bis 0	Basser (1995)

Anmerkung: (a) Der erste Wert des angegebenen Wertebereichs steht für isotrope Diffusion, der letzte für maximale Anisotropie; (b) Das Volumenverhältnis wird häufig auch in der invertierten Form 1-VR angegeben, damit auch hier 0 für isotrope Diffusion steht.

Die Indizes *Anisotrope Abweichung* (AD), *Fraktionale Anisotropie* (FA) und *Relative Anisotropie* (RA) lassen sich gut im Rahmenkonzept von Basser und Pierpaoli (1996) erklären. Die Autoren zerlegen den Diffusions-Tensor ($\underline{D}$) in einen isotropen ($\underline{D}_{iso}$) und einen anisotropen Anteil ($\underline{D}_{aniso}$):

$$\underline{D} = \underline{D}_{iso} + \underline{D}_{aniso} \qquad [3.15]$$

Der isotrope Anteil lässt sich aus einer 3 x 3 Einheitsmatrix ($\underline{I}$) und dem Parameter MD bestimmen. Beim isotropen Tensor handelt es sich um eine Matrix in deren Hauptdiagonale jeweils die MD steht und deren Nebendiagonalelemente null sind:

$$\underline{D}_{iso} = \langle MD \rangle \underline{I} \qquad [3.16]$$

Der anisotrope Anteil lässt sich bestimmen als Subtraktion des isotropen Tensors vom Gesamttensor:

$$\underline{D}_{aniso} = \underline{D} - \underline{D}_{iso} = \underline{D} - \langle MD \rangle \underline{I} \qquad [3.17]$$

So wie sich die Größe eines Vektors über die Wurzel des Skalarproduktes bestimmen lässt, so ergibt sich die Größe einer Matrix aus der Wurzel des generalisierten Skalarproduktes. Die Wurzel aus dem Skalarprodukt des anisotropen Teils des Tensors bildet den Index der anisotropen Abweichung[3]:

$$AD = \sqrt{\underline{D}_{aniso} : \underline{D}_{aniso}} \qquad [3.18]$$

Bei der Definition der Fraktionalen Anisotropie (vgl. Abbildung 3-6) wird die Größe des anisotropen Anteils zur Größe des gesamten Tensors in Beziehung gesetzt:

$$FA = \sqrt{\frac{3}{2}} \cdot \frac{\sqrt{\underline{D}_{aniso} : \underline{D}_{aniso}}}{\sqrt{\underline{D} : \underline{D}}} \qquad [3.19]$$

Dieses Verhältnis lässt sich direkt aus den Eigenwerten und der MD berechnen (vgl. Basser, 1995):

$$FA = \sqrt{\frac{3}{2}} \cdot \frac{\sqrt{(\lambda_1 - MD)^2 + (\lambda_2 - MD)^2 + (\lambda_3^2 - MD)^2}}{\sqrt{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}} \qquad [3.20]$$

Der Parameter FA variiert von null für isotrope Diffusion bis eins für maximale (unendliche) Anisotropie. Die FA ist der am häufigsten verwendete Index und kann daher als „Goldstandard“ bezeichnet werden (Kingsley und Monahan, 2005).

[3] Der Doppelpunkt („:“) in der Formel ist das Formelzeichen für das Skalarprodukt.

Die Relative Anisotropie (siehe auch Abbildung 3-6) wird definiert als Größe des anisotropen Teils im Verhältnis zu dem isotropen Teil des Tensors. Man erhält bezogen auf die Eigenwerte folgende Formel:

$$RA = \sqrt{\frac{1}{3}} \cdot \frac{\sqrt{(\lambda_1 - MD)^2 + (\lambda_2 - MD)^2 + (\lambda_3^2 - MD)^2}}{MD} \qquad [3.21]$$

RA nimmt für isotrope Diffusion den Wert null und für maximale Anisotropie den Wert 1,414 (Wurzel aus zwei) an. Multipliziert man den RA-Bruch mit dem Faktor 1/1,414, so erhält man den von Conturo et al. (1996) konzipierten Diffusions-Anisotropieindex A_{sd}, der die normalisierte Standardabweichung des Tensors darstellt. Dieser Wert kann auch als skalierte RA (sRA) bezeichnen werden.

Bei der Bildung des Volumen-Ratio-Indexes (VR; vgl. Abbildung 3-6) werden die Volumina des Anisotropieellipsoids ($V_{ellipsoid}$) mit den Achsen λ_1, λ_2 und λ_3 und einer Kugel (V_{kugel}) mit dem Radius MD zueinander in Beziehung gesetzt (Basser, 1995):

$$1 - VR = 1 - \frac{V_{ellipsoid}}{V_{kugel}} = 1 - \frac{\lambda_1 \cdot \lambda_2 \cdot \lambda_3}{MD^3} \qquad [3.22]$$

Mit steigender Anisotropie wird das Volumen des Ellipsoids kleiner und geht, für den theoretischen Fall der unendlichen Anisotropie, gegen null. Somit geht auch der Bruch gegen null und der Parameter 1-VR nähert sich dem Wert eins an. Mit sinkender Anisotropie nähert sich das Volumen des Ellipsoids dem Volumen der Kugel an. Der Bruch geht also gegen eins, der 1-VR-Index gegen null.

3.2.3.3.1 Die Wahl des geeigneten Diffusions-Anisotropieindex

Die Wahl des geeigneten DAI kann nach mehreren Kriterien erfolgen: der Kontrasteigenschaften, der Übereinstimmung mit dem zugrunde liegenden theoretischen Modell und der Unempfindlichkeit gegenüber Rauschen.

Die DAI zeigen sich, aufgrund ihrer unterschiedlichen Berechnung, in verschiedenen Bereichen des Anisotropiespektrums besonders sensitiv, d. h. die Kontrasteigenschaften der Indizes sind unterschiedlich (Armitage und Bastin, 2000; Kingsley und Monahan, 2005; Ulug und van Zijl, 1999). Dieser Punkt ist vor allem für die klinische Anwendung von Bedeutung: möchte man beispielsweise Diffusionsunterschiede in Gewebe mit niedriger Anisotropie darstellen (z. B. graue Substanz des Kortex), so muss ein anderer Index gewählt werden, als wenn Unterschiede in stärker anisotropen Gewebe untersucht werden sollen (z. B. weiße Substanz des Corpus callosum). Die Frage nach den besten Kontrasteigenschaften kann somit nicht allgemeingültig geklärt werden, sondern ist vielmehr vom Untersuchungsgegenstand abhängig.

Für Gruppenstudien bedeutet dies allerdings, dass man, je nach Wahl des DAI, Unterschiede in der Anisotropie des Gewebes verringern oder erhöhen kann. Daher sollten hier Indizes verwendet werden, die nicht nur in einer monotonen sondern in einer linearen Beziehung zur zugrunde liegenden Anisotropie stehen. Geht man von einem zylindrischen Diffusionsmodell ($\lambda_1 > \lambda_2 = \lambda_3$) aus, so gilt diese Eigenschaft lediglich für die Maße RA bzw. sRA (Armitage und Bastin, 2000; Ulug und van Zijl, 1999). In den weitaus meisten Studien kommt jedoch die FA als DAI zur Anwendung, welche in niedrigen Bereichen zu einer Streckung, in höheren hingegen zu einer Stauchung von Anisotropieunterschieden führt. Dieses Nonlinearitätsproblem ist in den bisherigen Studien noch nicht ausreichend beachtet worden. Es stellt sich die Frage ob die Verwendung unterschiedlicher Parameter zu unterschiedlichen Ergebnissen bei Gruppenvergleichen führen kann.

Die MRT ist immer, wie jede andere Messung auch, messfehlerbehaftet. Da das Bestimmen der DAI mit einer Reihe von mathematischen Berechnungen verbunden ist, stellt sich die Frage, inwieweit sich der Messfehler von der Akquisition der Bilder bis zum DAI-Parameter fortpflanzt. Dieser Frage sind inzwischen einige Simulations- und Phantomstudien nachgegangen. Diese haben gezeigt, dass sich die verschiedenen DAI in ihrer Rauschempfindlichkeit beträchtlich unterscheiden. Am rauschempfindlichsten erwiesen sich hierbei die Eigenwertverhältnisse. Zur Berechnung dieser Indizes ist eine Sortierung der Eigenwerte nötig. Bei niedriger Anisotropie, also bei Eigenwerten vergleichbarer Größe, kommt es zu einer künstlichen Vergrößerung der Differenz zwischen dem kleinsten und größten

Eigenwert. Dieser „*sorting bias*“ führt zu einer Überschätzung der tatsächlichen Anisotropie (Armitage und Bastin, 2000; Martin et al., 1999; Skare et al., 2000). Die nicht von einer Sortierung der Eigenwerte abhängigen DAI haben sich hingegen als relativ rauschunempfindlich erwiesen. Unter den häufig verwendeten Indizes erweist sich FA konsistent am unempfindlichsten, während VR bzw. 1-VR im Vergleich am schlechtesten abschneidet. Die Indizes RA und sRA rangieren zwischen diesen Extremen (z. B. Armitage und Bastin, 2000; Hasan, Alexander und Narayana, 2004; Papadakis et al., 1999; Pierpaoli und Basser, 1996; Poonawalla und Zhou, 2004). Diese Unterschiede kommen besonders deutlich in einem System mit einem oder mehreren niedrigen Eigenwerten (z. B. bei hoher Anisotropie) zum tragen. Hier kann Rauschen zu negativen Eigenwerten führen, welche in der Modellvorstellung und somit in den verwendeten Formeln nicht vorgesehen sind (eine gute Diskussion findet sich bei Skare et al., 2000). Besonders dramatisch wirkt sich dies bei der Berechnung des Index 1-VR aus (vgl. Formel 3.22). Liegt ein negativer Eigenwert vor, so wird VR negativ und 1-VR somit größer 1. Aber auch bei FA, RA und sRA können negative Eigenwerte zu Werten führen, die über dem theoretisch zu erwartenden Maximalwert liegen. Um diesen Effekt zu vermeiden, muss daher immer auch versucht werden das Signal-zu-Rausch-Verhältnis zu optimieren (vgl. Abschnitt 3.2.2.1).

3.2.3.4 Intervoxel-Maße

Die bisher besprochenen Maße der Quantifikation des Tensors beziehen sich jeweils nur auf ein Voxel des aufgenommenen Datensatzes. Demgegenüber stehen Indizes, welche die Voxel im Kontext ihres Umfeldes betrachten, also Intervoxel-Maße. Ein solches Maß ist der Gitterindex („*lattice index*“, LI) der von Pierpaoli und Basser (1996) vorgestellt wurde. Hierbei wird das Maß der anisotropen Abweichung eines jeden Voxels mit der anisotropen Abweichung seiner acht Nachbarn multipliziert und die erhaltenen Produkte werden pro Voxel aufsummiert. Es wird also ein Maß für die gemeinsame Gerichtetheit der Diffusion eines Voxels mit seinen Nachbarn berechnet. Aufgrund der Verwandtschaft mit den DAI, wird dieses Maß auch Intervoxel-Anisotropieindex genannt. Ein weiteres solches Maß ist das Kohärenz-Maß („*coherence index*“, CI) von Klingberg, Vaidya, Gabrieli, Moseley und Hedehus (Klingberg, Vaidya, Gabrieli, Moseley und Hedehus, 1999; siehe auch

Pfefferbaum et al., 2000a; 2000b). Der CI vergleicht die Hauptrichtungen, also die Richtungen des größten Eigenvektors eines Voxels, mit dem seiner Nachbarn und fasst diese zu einem Maß zusammen. Perfekte Kohärenz (CI = 1) besagt also, dass die Diffusion in einem Voxel exakt in dieselbe Richtung verläuft, wie die seiner Nachbarn.

Die Berechnung von Intervoxel-Maßen aus den gemessenen Diffusionseigenschaften mehrerer Voxel führt durch die Mittelung verschiedener Messwerte (zumindest in homogenen Gewebsstrukturen) zu einer Reduktion des Rauschens und somit zu einer Verbesserung der Daten (Skare et al., 2000). Allerdings kommt es durch die Integration der Messwerte benachbarter Voxel immer auch zu einer Reduktion der räumlichen Auflösung der Daten. Die Anwendung dieser Indizes auf kleinere Strukturen ist somit erschwert, da Partialvolumeneffekte wahrscheinlicher werden.

3.2.4 Interpretation von DTI-Parametern in Fasersträngen der weißen Substanz

Wie oben angedeutet, ermöglicht es die Messung der Diffusion indirekt Aussagen über den Aufbau des untersuchten Gehirngewebes zu gewinnen. Mit der DTI wird versucht, den dreidimensionalen Diffusionsprozess im Gehirngewebe zu erfassen und diesen durch die Berechnung von Diffusionsparametern, wie der Anisotropie oder der Mittlere Diffusion, eindeutig zu beschreiben. Unterschiede in den erhaltenen Parametern, z. B. zwischen verschieden Gehirnregionen, werden als Indikatoren für Unterschiede im mikrostrukturellen Aufbau des Gewebes angesehen. Diffusionsparameter quantifizieren hierbei den Diffusionsprozess innerhalb eines Voxels. Es handelt sich also um eine Integration über ein Volumen von mehreren Kubikmillimetern, das in der Regel eine große Anzahl von mikrostrukturellen Komponenten beinhaltet. Es ist z. B. für das Corpus callosum anzunehmen, dass bei einer typischen Voxelgröße von 1,56 x 1,56 x 3 mm^3 (vgl. Studie 1; Auflösung in sagittaler Ansicht: 1,56 x 3 mm^2) und einer Axondichte von 300.000 bis 400.000 pro mm^2 (Aboitiz et al., 1992a; Tomasch, 1954; vgl. Kapitel 2.1), etwa 1.400.000 bis 1.900.000 Axone in einem solchen Voxel enthalten sind.

In den folgenden Abschnitten soll nun untersucht werden, welche mikrostrukturellen Komponenten des Gehirngewebes den Diffusionsprozess beeinflussen, wie diese im Zusammenhang mit den Diffusionsparametern stehen und wie Unterschiede in den Diffusionsparametern zu interpretieren sind.

3.2.4.1 Diffusionsbarrieren der weißen Substanz

Die Diffusion von Wassermolekülen in der weißen Gehirnsubstanz ist im Gegensatz zur freien Diffusion in ihrer Stärke reduziert und anisotrop. Da die weiße Substanz, sieht man von der Präsenz einzelner Zellkörpern von Oligodendrozyten und anderen Gliazellen einmal ab, vor allem aus Axonen besteht, werden diese als Hauptdeterminanten dieser Diffusionseigenschaften angesehen. So erscheint der Diffusionsprozess orthogonal zu den Axonen eingeschränkt, während er parallel zu diesen mehr oder weniger ungehindert stattfinden kann. Die Restriktion orthogonaler Diffusion kann dabei durch eine Ablenkung („*tortuosity*“) oder durch eine Verlangsamung der Wassermoleküle in der Interaktion mit den Axonen verstanden werden (Le Bihan, 1995). Beaulieu (2002) unterscheidet drei mikrostrukturelle Bestandteile der Axone, die potenziell zu einer Einschränkung der Diffusion beitragen können: das axonale Zytoskelett, die Myelinumscheidung und die Axonmembran.

Das Zytoplasma der Axone ist von parallel angeordneten, längsverlaufenden Fäserchen (Neurofibrillen; aufgebaut aus Proteinmolekülen) durchzogen, die in Form von so genannten Neurofilamenten und Mikrotubuli das zytoarchitektonische Skelett bilden aber auch den axonalen Transport sicherstellen. Aus dem Vorhandensein dieser Proteinstrukturen resultiert eine hohe Viskosität des Zytoplasmas, was die Vermutung nahe legt, dass diese Strukturen auch substanzielle Barrieren für die Diffusion der Wassermoleküle darstellen. Beaulieu (2002) präsentiert jedoch einige Studien, die gegen diese Vermutung sprechen. Die experimentelle Untersuchung an Riesenaxonen des Tintenfisches verweisen z. B. darauf, dass die Diffusionsstärke von Ionen und Wassermolekülen innerhalb dieser Axone ähnlich hoch ist wie in einer restriktionsfreien Lösung (Beaulieu und Allen, 1994b). Zudem hat die chemische Zerstörung der Neurofibrillen durch depolymerisierende Substanzen keinen merkbaren Einfluss auf die gemessene Anisotropie (Beaulieu und Allen, 1994a).

Auch finden Duong, Ackerman, Ying und Neil (1998) in einer Untersuchung an Ratten mit selektiven, kompartimentspezifischen Markern keine signifikanten Unterschiede zwischen intra- und extrazellulärer Diffusionsstärke. Das intrazelluläre Zytoskelett bedingt also entgegen der Erwartung keine substanzielle Diffusionseinschränkung im Vergleich zum skelettfreien, extrazellulären Bereich. So scheint ein relativ geringer Anteil an Proteinen (z. B. beim Tintenfisch etwa 2,5 %) zwar zu genügen, um dem Zytoplasma einen gewissen physikalischen Halt zu geben, er scheint jedoch nicht ausreichend Widerstand zu bieten, um eine merkliche Beeinflussung der molekularen Diffusion von Wassermolekülen hervorzurufen. Die eingeschränkte, gerichtete Diffusion, die in Axonen gemessen werden kann, scheint daher eher auf andere Komponenten, wie Myelinscheide und Axonmembran, zu beruhen (Beaulieu, 2002).

Die dickeren, schnellleitenden Axone des Nervensystems sind oft in mehreren Lagen mit Myelinscheide umhüllt. Da die Myelinscheide fetthaltig und somit wasserabweisend (hydrophob) ist, kann angenommen werden, dass diese eine wichtige diffusionsbehindernde Komponente der Axone darstellt. Diese Vermutung wird unter anderem durch tierexperimentelle Daten bestätigt. Gulani, Webb, Duncan und Lauterbur (2001) verglichen gesunde Ratten mit Artgenossen, die zuchtbedingt nur vermindert Myelinscheiden im zentralen Nervensystem ausbilden. Die Autoren fanden eine fast 50 % stärkere Diffusion in der Wirbelsäule der myelinarmen Tiere. Als besonders ausgeprägt erwies sich die Diffusionszunahme dabei senkrecht zum Faserverlauf des untersuchten Traktes, was mit einer reduzierten Anisotropie gleichzusetzen ist (vergleichbare Resultate berichtet auch Harsan et al., 2006; Nair et al., 2005; Song et al., 2002; Song et al., 2005). Ähnliche Zusammenhänge finden sich auch bei Menschen mit neurologischen Erkrankungen, die insbesondere mit einer Demyelinisierung der Axone verbunden sind. So zeigt sich bei Patienten mit Multipler Sklerose sowohl innerhalb der bereits mit anatomischen MRT sichtbaren Läsionen, als auch in nicht pathologisch erscheinenden Bereichen der weißen Substanz, eine Erhöhung der Diffusionsstärke und eine Reduzierung der Anisotropie (z. B. Bammer et al., 2000; Filippi, Cercignani, Inglese, Horsfield und Comi, 2001; Ge et al., 2004; Guo, Jewells und Provenzale, 2001; Horsfield, Larsson, Jones und Gass, 1998). Vergleichbar zeigt sich bei Patienten mit primärer Lateralsklerose eine erhöhte Diffusion und eine reduzierte Anisotropie im Tractus corticospinalis auf Ebene der Capsula interna (Ulug et al., 2004).

Während die bisher dargestellten Befunde lediglich indirekte Hinweise für die Bedeutung der Myelinisierung bieten, konnte eine kürzlich veröffentlichte Arbeit von Schwartz et al. (2005) einen direkten Zusammenhang demonstrieren. In einer kombinierten MRT und histologischen Untersuchung an Ratten korrelierten die Autoren die gemessenen Diffusionseigenschaften mit den an denselben Tieren gewonnen Mikroskopiedaten. Eine stärkerer Anteil an Myelinmaterial im Gewebe war negativ mit der Stärke (r = -0,48 bis r = -0,74) und positiv mit der Anisotropie der Diffusion korreliert (r = 0,58).

Auch wenn die Myelinscheide somit sicherlich eine wichtige Determinante für Diffusionsunterschiede darstellt, so sprechen einige Befunde dafür, dass die Membran der Axone zur substanziellen Behinderung des Diffusionsprozesses ausreicht. So konnten Experimente an Axonpräparaten anisotrope Diffusion auch in unmyelinisierten Axonen nachweisen (Beaulieu, 2002; Beaulieu und Allen, 1994a). Zudem findet sich in Entwicklungsstudien an Ratten (z. B. Prayer et al., 1997; Wimberger et al., 1995) substanzielle Anisotropie auch im noch unmyelinisierten Gehirngewebe. Auch bei frühgeborenen menschlichen Säuglingen zeigt sich eine allgemein verminderte Diffusion sowie eine substanzielle Anisotropie bereits vor dem Einsetzen des Myelinisierungsprozesses (Hüppi et al., 1998; Neil, Miller, Mukherjee und Hüppi, 2002; Neil et al., 1998).

3.2.4.2 Diffusionsbarrieren und Diffusionsparameter

Folgt man den Überlegungen und Ergebnissen des letzten Abschnittes, so ist davon auszugehen, dass die Stärke der Diffusion, quantifiziert als MD, insbesondere von der Präsenz von Myelinmaterial und/oder Axonmembranen im Voxel bestimmt wird. Je mehr dieser Komponenten innerhalb eines Voxels vorhanden sind, desto stärker sollte die Behinderung oder Beschränkung des Diffusionsprozesses und desto schwächer sollte die Diffusion sein. Übereinstimmend hiermit zeigt sich auf Parameterkarten der Mittleren Diffusion eine deutlich höhere Bildintensität in Liquorräumen, in denen sich der Diffusionsprozess mehr oder weniger frei vollziehen kann, als in Bereichen grauer und weißer Substanz (Abbildung 3-6).

Anisotropieparameter quantifizieren die Gerichtetheit der Diffusion. Enthält ein Voxel viele gleich ausgerichtete Diffusionsbarrieren, so findet sich als Summe eine

Vorzugsrichtung des Diffusionsprozesses, da die wichtigsten Barrieren, Myelinscheide und Axonmembran, parallel zur Zugrichtung der Axone verlaufen. Die Diffusion orthogonal zu den Axonen ist eingeschränkt, die parallele Diffusion kann hingegen vergleichsweise ungehindert stattfinden. Der Grad der Anisotropie ist folglich ein Indikator für die Ordnung des Axonverlaufs innerhalb eines Voxels. Übereinstimmend hiermit sind auf Anisotropieparameterkarten des Gehirns Fasersträge mit hoher Parallelität der Axone, wie z. B. das Corpus callosum oder der Tractus corticospinalis, deutlich zu erkennen (vgl. Abbildung 3-6). Höhere Anisotropie indiziert hiernach eine höhere Parallelität des Axonverlaufs.

Die Parameter der Anisotropie sind allerdings auch sensitiv für Variationen im Anteil von Myelin- oder Membranmaterial. Denkt man etwa an Gewebe mit hoher Axonparallelität, so bedingt eine Zunahme dieser Komponenten eine besondere Beeinträchtigung der Diffusion orthogonal zum Axonverlauf, während sie nur geringen Einfluss auf die Diffusion parallel zur Zugrichtung der Axone hat. Daher kann eine Zunahme der Anisotropie auch einen höheren Anteil von Diffusionsbarrieren in einem Voxel reflektieren. Diese Interpretation unterstützend konnten Schwartz et al. (2005) in ihrer Untersuchung an Ratten im Tractus corticospinalis einen direkten positiven Zusammenhang zwischen dem Grad der Anisotropie und der Anzahl der Axone ($r = 0{,}49$) bzw. dem Anteil an Myelinmaterial im Gewebe ($r = 0{,}58$) finden.

Folglich sind zumindest in Gewebe mit hoher Axonparallelität sowohl MD (negativ) als auch Anisotropieparameter (positiv) mit einer Zunahme der Präsenz von Diffusionsbarrieren assoziiert. Für diese Gewebearten lässt sich also ein inverser Zusammenhang beider Parameter vermuten. Empirisch findet sich zumindest in der für Studie 1 bzw. 2 untersuchten Stichprobe ($N = 89$) eine substanzielle negative Interkorrelation von MD und FA sowohl im Genu ($r = -0{,}57$; $p < 0{,}01$) als auch im posterioren Drittel des Corpus callosum ($r = -0{,}38$; $p < 0{,}01$). Die Varianzaufklärung von 14 bis 33 % verweist aber auch darauf, dass beide Parameter auch in Gewebe mit hoher Parallelität der Axone nicht vollständig redundant sind und vielmehr einander ergänzende Information liefern.

3.2.4.3 Grenzen der Interpretation

Wie in den vorangehenden Abschnitten skizziert, sind Diffusionsparameter sensitiv für das Vorhandensein von Diffusionsbarrieren. So können Unterschiede in den Diffusionsparametern, z. B. zwischen zwei Regionen, als Indikator für eine unterschiedliche Dichte von Myelin- und/oder Membranmaterial interpretiert werden. Diffusionsparameter erlauben darüber hinaus allerdings keine spezifischen Aussagen darüber, welche dieser beiden mikroarchitektonischen Determinanten den beobachtbaren Unterschieden zugrunde liegen. So ist beispielsweise nicht entscheidbar, ob eine reduzierte MD durch mehr Axone, mehr Myelinmaterial oder durch eine Erhöhung beider Bestandteile entsteht. Auch ist nicht auszuschließen, dass sich die Effekte verschiedener mikrostruktureller Veränderungen (zumindest partiell) kompensieren. Eine stärkere Myelinumscheidung könnte z. B. mit einer reduzierten Anzahl an Axonen einhergehen, ohne dass sich dies merkbar in den Diffusionsparametern niederschlägt. Daher ist eine eindeutige mikroanatomische Interpretation von Diffusionsunterschieden ohne zusätzliche Informationen z. B. durch histologische Befunde oder aus Untersuchungen mit anderen MRT-Bildgebungsmodalitäten nicht möglich.

4 Empirische Arbeiten

Die nachfolgend dargestellten empirischen Arbeiten wurden zur weitergehenden Erforschung von interindividuellen Variationen im Aufbau des Corpus callosum durchgeführt (vgl. Abschnitt 2.2). Dabei war es das Ziel, sowohl Korrelate als auch funktionelle Konsequenzen dieser zum Teil erheblichen Variabilität zu untersuchen. Im Einzelnen wurden hierzu folgende Studien durchgeführt:

- Studie 1: Händigkeit und Geschlecht in Relation zur Makro- und Mikrostruktur des Corpus callosum
- Studie 2: Zusammenhang der funktionellen Asymmetrie mit der Struktur des Corpus callosum: eine Untersuchung am Beispiel der Sprachlateralisierung
- Studie 3: Interhemisphärische Transferzeit bei visueller Stimulation: Bedeutung struktureller Variabilität des Corpus callosum
- Studie 4: Interhemisphärischer Transfer akustischer Informationen und die strukturelle Variabilität des Corpus callosum

Gemeinsam war diesen vier Studien dabei der Versuch, eine umfassende Charakterisierung der interhemisphärischen Verbindungen zu erlangen. Hierzu wurde die traditionelle makrostrukturelle Betrachtung des Corpus callosum, unter Verwendung der DTI (vgl. Kapitel 3), erstmals systematisch um eine mikrostrukturelle Betrachtungsebene ergänzt.

4.1 Studie 1: Händigkeit und Geschlecht in Relation zur Makro- und Mikrostruktur des Corpus callosum

Auszüge dieser Studie wurden als Artikel in englischer Sprache in der Zeitschrift *Cognitive Brain Research* veröffentlicht (Westerhausen et al., 2004).

4.1.1 Einleitung

Das Corpus callosum spielt als größte Verbindung zwischen den Kortizes beider Großhirnhälften eine wichtige Rolle bei der Integration und Koordination beider Hemisphären. Bisher haben sich jedoch erst wenige Studien mit der direkten Bedeutung interindividueller Variationen dieser Struktur befasst. Frühe indirekte Hinweise stammen aus Untersuchungen, die Größenunterschiede im Corpus callosum in Abhängigkeit von Händigkeit und Geschlecht finden konnten (z. B. DeLacoste-Utamsing und Holloway, 1982; Witelson, 1985, 1989). Für die, von diesen Autoren berichteten größeren Corpora callosa bei Frauen und Linkshändern, wurde ein Zusammenhang mit der allgemein reduzierten funktionellen Asymmetrie beider Gruppen vermutet.

Ausgelöst von diesen Berichten wurde inzwischen eine Reihe von Arbeiten zu diesem Thema veröffentlicht, so dass die Untersuchung von geschlechts- und händigkeitsassoziierten Unterschieden eine wichtige Richtung bei der Erforschung des Corpus callosum darstellt. Hierbei konnten die anfänglichen Resultate allerdings nur teilweise repliziert werden (vgl. Abschnitt 2.2.4 und 2.2.5). So erbrachten zwei Metaanalysen, dass die absolute mediansagittale Schnittfläche bei Männern größer ist (Bishop und Wahlsten, 1997; Driesen und Raz, 1995). Auch lieferten Studien zum Effekt von Händigkeit eher uneinheitliche Ergebnisse. Hier finden sich inzwischen Ergebnisse, die für ein größeres Corpus callosum bei Linkshändern (Habib et al., 1991; Witelson, 1989), bei Rechtshändern (Hopper et al., 1994; Jäncke et al., 1997)

oder für das Fehlen von händigkeitsassoziierten Unterschieden sprechen (z. B. Hines et al., 1992; Kertesz et al., 1987; Mitchell et al., 2003).

Bisherige Studien zu Händigkeits- und Geschlechtsunterschieden waren jedoch zumeist auf die Vermessung der Fläche des Corpus callosum auf mediansagittalen Gehirnschnitten (post mortem oder mittels MRT) beschränkt. Hierbei wurde davon ausgegangen, dass die so gemessene Schnittfläche in einem direkten Zusammenhang zur Stärke oder Qualität der interhemisphärischen Verbindung steht. Eindeutige empirische Befunde für die Gültigkeit dieser Gleichsetzung fehlen jedoch. Zwar berichten Aboitiz et al. (1992a) von einem signifikanten Zusammenhang zwischen der Anzahl der mittelgroßen Axone (zwischen 0,4 und 1,0 µm Durchmesser) und der Schnittfläche, jedoch konnte für Axone mit größeren Durchmessern keine solche Beziehung gezeigt werden. Zudem konnten LaMantia und Rakic (1990b) keine Hinweise auf eine Korrelation zwischen der Axonzahl und der Fläche des Corpus callosum finden. Des Weiteren ist bisher wenig über mögliche Auswirkungen von Variationen im Myelinisierungsgrad oder der Axondicke auf die Schnittfläche bekannt.

Somit bleibt festzustellen, dass ohne weitere Befunde eine einfache Gleichsetzung von Größenunterschieden in der Schnittfläche mit der Stärke oder Qualität der interhemisphärischen Verbindung als nicht zulässig erscheint. Vielmehr wäre es für die weitere Erforschung wünschenswert, eine Kombination von Maßen für den makro- und mikrostrukturellen Aufbau des Corpus callosum anzustreben.

4.1.2 Fragestellung und Operationalisierung

Ziel der hier präsentierten Studie war es daher, Geschlechts- oder Händigkeitsunterschiede sowohl im makro- als auch im mikrostrukturellen Aufbau der interhemisphärischen Verbindung zu untersuchen. Hierzu wurde, unter Anwendung einer Kombination von anatomischer und diffusionsgewichteter MRT, das Corpus callosum und seine Subregionen sowohl als mediansagittale Schnittfläche als auch bezogen auf Diffusions-Parameter quantifiziert.

4.1.3 Material und Methoden

4.1.3.1 Versuchspersonen

Im Rahmen einer größeren Studie wurden an der Universität Trier circa 200 Probanden rekrutiert. Bei insgesamt 96 dieser Probanden wurden die für die vorliegenden Untersuchungen relevanten Verfahren durchgeführt. Es wurden nur Probanden ohne neurologische Auffälligkeiten in die Studie einbezogen. Nachdem sieben Probanden wegen starker Bildartefakte (n = 4), Datenspeicherfehler (n = 1), Verdacht auf eine psychiatrische Erkrankung (n = 1) und Verhaltensauffälligkeiten (n = 1) aus der Studie ausgeschlossen werden mussten, verblieben 89 Versuchspersonen (mittleres Alter: 23,8 ± 3,4 Jahre; Spannweite: 19 bis 34 Jahre) als Kernstichprobe. Diese Stichprobe setzte sich zusammen aus 47 Frauen und 42 Männern. Alle Versuchspersonen wurden schriftlich und mündlich über die Studie und über mögliche Kontraindikationen der MRT-Untersuchung aufgeklärt und gaben eine schriftliche Einverständniserklärung ab.

4.1.3.2 Die Erfassung der Händigkeit

Die Erfragung der Handpräferenz erfolgte mit einem Fragebogen, der für insgesamt neun verschiedene Aktivitäten die Handpräferenz erfasst. Dieser Fragebogen wurde in Anlehnung an das „*Edinburgh Handedness Inventory*“ (EHI, Oldfield, 1971) konzipiert. Er enthält Fragen nach der bevorzugten Hand beim Schreiben, Kämmen, Zeichnen und Werfen sowie für den Umgang mit Schere, Streichhölzern, Zahnbürste, Messer und Löffel. Die Antworten wurden mit einer fünfstufigen Antwortskala erfasst, welche die Abstufungen „immer links“, „meistens links“, „mal links, mal rechts“, „meistens rechts“ und „immer rechts“ enthält. Kodiert wurden die Antworten mit dem Wert „-2“ für „immer links“ bis „2“ für „immer rechts“, so dass Gesamtwerte zwischen -18 (ausgeprägte Linkshändigkeit) und 18 (ausgeprägte Rechtshändigkeit) erzielt werden konnten.

Um Gruppen mit konsistenter Handpräferenz zu erhalten, wurden die Versuchspersonen ohne eindeutige Handpräferenz von der weiteren Auswertung

ausgeschlossen. Die Basis für diese Gruppeneinteilung bildete der Händigkeitsfragebogen, der um die Items „Schreiben“ und „Zeichnen“ auf sieben Items reduziert wurde, so dass die zu erreichende Punktzahl zwischen -14 und +14 variieren konnte. Die Reduzierung wurde durchgeführt, da für beide Aktivitäten in der Sozialisation eine Bevorzugung des Gebrauchs der rechten Hand vorliegt, welcher zu einem Umlernen auf den Gebrauch der rechten Hand führen kann (z. B. Salmaso und Longoni, 1985). Versuchspersonen mit einem Fragebogen-Wert größer 7 wurden als „konsistente Rechtshänder“, Versuchspersonen mit einem Wert kleiner -7 als „konsistente Linkshänder“ klassifiziert. Probanden mit Werten im Bereich von -7 bis 7 wurden ausgeschlossen. So verblieben für die weitere Analyse 34 Rechtshänder (16 Männer, 18 Frauen) und 33 Linkshänder (16 Männer, 17 Frauen), wobei kein substanzieller Altersunterschied zwischen den Gruppen gefunden werden konnte (vgl. Tabelle 4.1-1).

Tabelle 4.1-1: Zusammensetzung der beiden Händigkeitsgruppen bezüglich Geschlecht und Alter.

		Anzahl der Personen	mittleres Alter in Jahren	SD in Jahren
Rechtshänder	Männer	16	23,87	± 3,07
	Frauen	18	23,78	± 2,32
	Gesamt	*34*	*23,82*	*± 2,66*
Linkshänder	Männer	16	24,13	± 4,29
	Frauen	17	23,71	± 3,67
	Gesamt	*33*	*23,91*	*± 3,92*

Anmerkung: Eine zweifaktorielle ANOVA mit den Faktoren Händigkeit und Geschlecht für die abhängige Variable Alter ergab weder signifikante Haupteffekte noch eine signifikante Interaktion. Es konnten also keine substanziellen Altersunterschiede zwischen den vier Subgruppen gefunden werden.

4.1.3.3 Die Magnet-Resonanz-Tomografie

Die Bildgebung erfolgte an einem 1,5 Tesla Philips Gyroscan Intera Magnet-Resonanz-Tomografen (Philips Medical Systems, Best, Niederlande) mit einer Quadratur-Kopfspule. Um unwillkürliche Bewegungen zu reduzieren, wurde der Kopf der Versuchspersonen mittels Schaumstoffkissen und einem elastischen Stirnband fixiert. Die Untersuchung war Teil eines größeren Aufnahmeprotokolls, das zusätzlich

zu initialen Orientierungssequenzen eine DTI-Sequenz, eine hochauflösende anatomische Sequenz und eine funktionelle MRT-Untersuchung enthielt (siehe auch Studie 2). Die Sequenzen, die für die Darstellung der hier berichteten Studie relevanten sind, werden im Folgenden beschrieben.

Die anatomischen Aufnahmen wurden mit einer T_1-gewichteten Turbo-Spin-echo Inversion-Recovery-Sequenz (IR) erhoben (Repetitionszeit: TR = 2930 ms; Echozeit: TE = 17 ms; Inversionszeit: TI = 400 ms). Aufgenommen wurden insgesamt 120 konsekutive Schichten (1,5 mm Dicke) in koronarer Schnittführung („*field of view*“, FOV: 256 x 256 mm²). Die Bildrekonstruktion am Tomografen erfolgte zu einer 256 x 256 Matrix, so dass eine Voxelgröße von 1,0 x 1,0 x 1,5 mm² resultierte. Für die weitere Auswertung wurde der individuelle Datensatz durch lineare Interpolation auf eine Auflösung von 256 x 256 x 180 rekonstruiert, wodurch Isovoxel der Kantenlänge 1 mm entstanden.

Die DTI wurde mit einer diffusionsgewichteten „*Multi-shot*“-Echoplanar-Sequenz (TE = 98 ms; EPI-Faktor: 19) durchgeführt. Zur Minimierung möglicher Bewegungsartefakte wurden Pulstriggerung und Phasennavigationskorrektur implementiert. Durch diese beiden Techniken war es möglich, eine hohe Auflösung bei gleichzeitiger Reduktion der Bewegungsartefakte zu erzielen (vgl. Abschnitt 3.2.2). Ein Referenzbild ($b \approx 0$ s/mm²; B0-Bild) sowie diffusionsgewichtete Bilder in sechs nicht-kollineare Richtungen (Gewichtungsfaktor: $b = 600$ s/mm²) wurden für insgesamt 35 transversale Schichten (à 3 mm Schichtdicke) aufgenommen. Die Aufnahmen erfolgten in einem FOV von 200 x 200 mm² bei einer 96 x 96 Aufnahmematrix (Rekonstruktion auf 128 x 128 Matrix). Somit ergab sich eine interpolierte Voxelgröße von 1,56 x 1,56 x 3 mm³. Die Aufnahmen wurden für die weitere Verarbeitung entlang einer gedachten Linie zwischen anteriorer und posteriorer Untergrenze des Corpus callosum gekippt.

4.1.3.4 Die Nachverarbeitung der DTI-Datensätze

Die Nachverarbeitung der erhaltenen Aufnahmen erfolgte mit Hilfe eines systeminternen Programms der Firma Philips (Diffusion Tensor Tool) und umfasste vier Schritte: zunächst wurde für jede der sechs Aufnahmerichtungen durch Relativierung der diffusionsgewichteten Bilder an den Referenzaufnahmen eine ADC-Karte

berechnet. Dann wurden auf Basis der ADC-Karten die sechs unabhängigen Elemente des Diffusions-Tensors ermittelt. In einem dritten Schritt wurde der Tensor diagonalisiert und die drei Eigenvektoren mit den dazugehörigen Eigenwerten ermittelt. Schließlich wurden aus den Eigenwerten für jedes Voxel die quantitativen Parameter MD, sRA und FA bestimmt (Basser und Pierpaoli, 1996). Die Erstellung der Bilder erfolgte dabei nach den in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Formeln. Zusätzlich wurde für jede Schicht ein B0-Bild gespeichert. Die so erhaltenen Bilder wurden mit einem im Haus gebräuchlichen Computerprogramm für die weitere Verarbeitung in das so genannte ANALYZE-Format umgewandelt. Ein Beispiel für die so erhaltenen Bilder findet sich in Abbildung 4.1-1.

4.1.3.5 Makro- und mikrostrukturelle Vermessung des Corpus callosum

Zur Bestimmung seiner makrostrukturellen Größe wurde das Corpus callosum unter Verwendung des Computerprogramms MRIcro (Version 1.36, siehe Rorden und Brett, 2000) im anatomischen Datensatz jeder Versuchsperson von Hand eingezeichnet. Das Einzeichnen erfolgte in der sagittalen Ansicht wobei zunächst, durch Abgleich in transversaler und koronarer Ebene, jene Schicht bestimmt wurde, welche den mediansagittalen Schnitt repräsentiert. Auf dieser Schicht wurden dann alle zum Corpus callosum gehörenden Voxel markiert. Die so erhaltene Schnittfläche wurde schließlich als binäres 2D-Bild exportiert, indem der Wert eins callosale und der Wert null nicht-callosale Pixel repräsentierte.

Die Unterteilung in Subregionen erfolgte nach der so genannten „*Straight-line*“-Methode, die aufgrund ihrer häufigen Anwendung (z. B. L. S. Allen et al., 1991; Witelson, 1989) als Goldstandard angesehen werden kann. Als Referenz für die Unterteilung diente die gedachte Verbindungslinie der Unterkanten von Genu und Splenium (vgl. Abbildung 4.1-2). Die genu-spleniale Linie wurde gewählt, da diese als innercallosale gegenüber extracallosalen Referenzlinien (wie z. B. der AC-PC Linie) direkt am Corpus callosum bestimmbar ist, und so eine Unterteilung erlaubt, die unabhängig von dessen relativer Position und Ausrichtung zu anderen Strukturen (z. B. der Kippung des Corpus callosum relativ zum Hirnstamm) ist (Constant und Ruther, 1996; Oka et al., 1999).

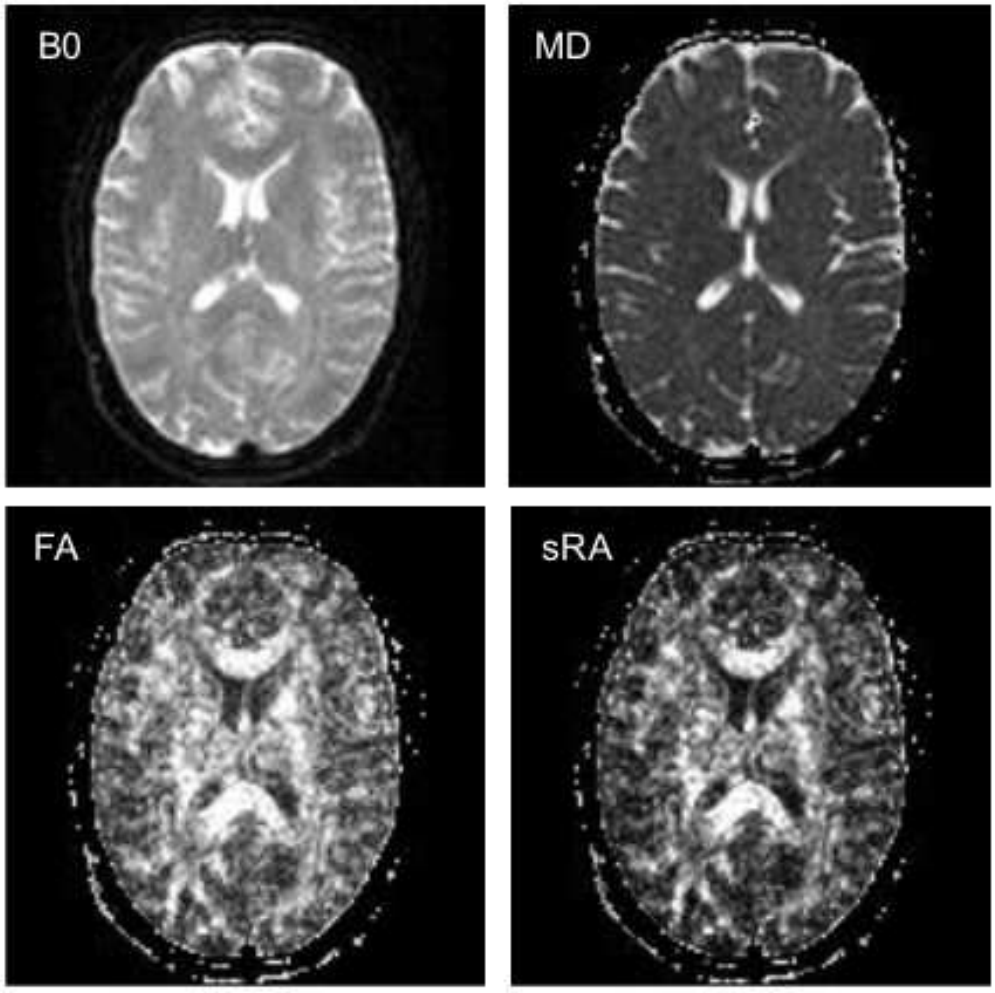

Abbildung 4.1-1: Dargestellt sind axiale Ansichten für die verschiedenen Parameter für dieselbe Schicht des dreidimensionalen Datensatzes einer Versuchsperson: B0- (oben links) und MD-Bild (oben rechts) sowie FA- (unten links) und sRA-Bild (unten rechts). Auf dem MD-Bild sind die Ventrikel (hell) gut zu erkennen. Die dort im Vergleich zum umgebenden Gewebe deutlich erhöhte Diffusion (MD) ist zu erwarten, da dort die Diffusion nicht von Zellmaterial beschränkt wird. Auf beiden Anisotropiekarten (FA, sRA) sind gut die hellen Nervenfaserbahnen zu erkennen. Besonders deutlich erscheinen dabei Genu und Splenium des Corpus callosum, die Strukturen mit der höchsten Anisotropie. Auf Anisotropiebildern erscheinen die Ventrikel dunkel, da dort die Diffusion ungerichtet (isotrop) ist.

Die exportierten Bilder wurden daher zunächst so gedreht, dass die genu-spleniale Linie horizontal orientiert war. Dann wurde mit in MATLAB (Math Works, Natick, Mass., USA) erstellten Programmen zunächst die callosale Länge – der Abstand vom anterioren zum posterioren Pol – bestimmt, und bezogen auf diese eine Drittelung des Corpus callosum senkrecht zur Referenzlinie vollzogen. Hierdurch entstanden drei gleich lange Subregionen: anteriores Drittel (Genu), mittleres Drittel (Truncus) und posteriores Drittel (Splenium und Isthmus).

Abschließend wurde die Anzahl der Pixel für das gesamte Corpus callosum und dessen drei Subregionen automatisch gezählt und gespeichert. Da die Pixelgröße exakt 1 mm² war, entsprach die Zahl der Pixel der Größe der mediansagittalen Schnittfläche in Quadratmillimetern. Um die Reliabilität der Vermessung zu bestimmen, wurde das Corpus callosum durch einen unabhängigen Auswerter bei 20 zufällig ausgewählten Versuchspersonen ein zweites Mal eingezeichnet und vermessen. Es ergab sich eine ausreichende Intraklassen-Korrelation von r_{ICC} = 0,89 (zweifaktorielles Modell, „*mixed-effects*", absolute Übereinstimmung - siehe Shrout und Fleiss, 1979).

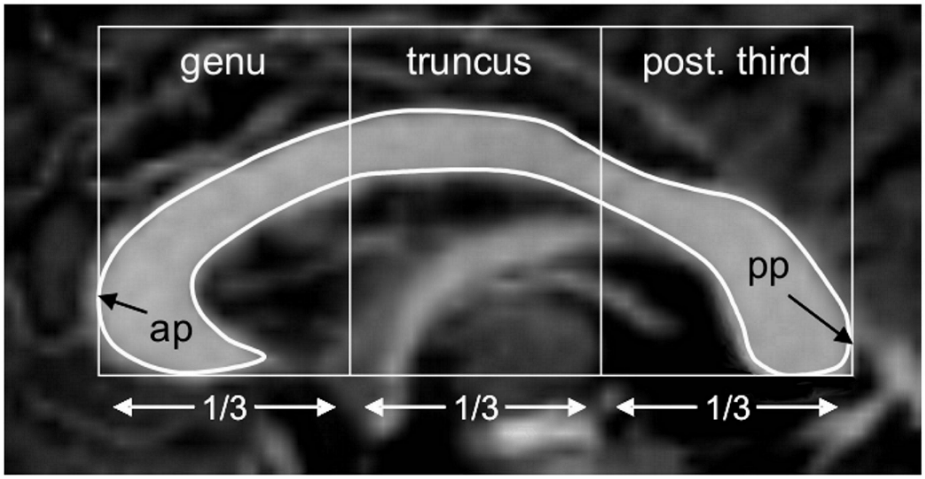

Abbildung 4.1-2: Illustration der Unterteilung des Corpus callosum in Subregionen nach der so genannten „*Straight-line*"-Methode. Senkrecht zur genu-splenialen Referenzlinie (untere Linie) wurde, basierend auf der Gesamtlänge zwischen anteriorem (ap) und posteriorem Pol (pp), die Struktur in drei Abschnitte gleicher Länge unterteilt. Abbildung entnommen aus Westerhausen et al. (2004, S. 420).

Für die Analyse der Diffusionsparameter wurde das Corpus callosum, wieder unter Verwendung der MRIcro-Software, direkt auf den Referenzbildern eingezeichnet. Zunächst wurden mit Hilfe des Computerprogramms die drei mittsagittalen Schichten rekonstruiert und festgelegt. Dann wurde das Corpus callosum in der axialen Ansicht sukzessive auf den markierten Schichten, von kaudal nach kranial aufsteigend, eingezeichnet. Durch dieses Vorgehen bildete sich ein dreidimensionales Volumen des gesamten Corpus callosum. Analog zur anatomischen Vermessung wurde auch hier eine Unterteilung in die drei Subregionen vorgenommen. Beim Einzeichnen wurde besonderen Wert darauf gelegt, Randvoxel,

die sich an der Grenze zwischen Corpus callosum und der umgebenden Strukturen befanden, nicht in das Volumen mit einzuschließen. Dieses Vorgehen wurde nötig, um den Einfluss von Partialvolumeneffekten auf die später berechneten Mittelwerte zu minimieren (Pfefferbaum und Sullivan, 2003). Als Konsequenz hieraus musste die Truncus-Region aus der weiteren Analyse ausgeschlossen werden, da hier aufgrund der geringen Auflösung in z-Richtung (3 mm Schichtdicke) faktisch keine Nichtrandvoxel vorhanden waren und so keine adäquate Einzeichnung möglich war. Schließlich wurden die so an den B0-Bildern festgelegten Volumina automatisch auf die Anisotropie- und MD-Bilder übertragen, wo für jede der beiden Subregionen der mittlere Wert des jeweiligen Index (FA, sRA, MD) bestimmt wurde. Zur Schätzung der Reliabilität wurden beide Subregionen bei insgesamt 15 zufällig ausgewählten Versuchspersonen ein weiteres Mal eingezeichnet und ausgewertet. Für beide Regionen ergab sich eine hohe Retest-Übereinstimmung ($r_{ICC} > 0{,}92$ für beide Subregionen und alle Parameter), so dass die Reliabilität der Auswertung als ausreichend hoch eingestuft worden ist.

Aufgrund der hohen Produkt-Moment-Korrelation der beiden Anisotropie-indizes (FA, sRA) in beiden Subregionen (Genu: $r = 0{,}96$ bzw. Splenium: $r = 0{,}96$) wurden die folgenden Auswertungen auf sRA beschränkt. Der sRA-Index wurde bevorzugt, da er, wie in Abschnitt 3.2.3 erwähnt, in einer linearen Beziehung zur Anisotropie steht, wie sie aus zylindrischen Diffusionsmodellen abgeleitet werden kann (Ulug und van Zijl, 1999). Die hohe Interkorrelation der Parameter erlaubt zudem den Schluss, dass hier die bekanntlich leicht höhere Rauschempfindlichkeit von sRA im Vergleich zu FA (z. B.: Armitage und Bastin, 2000; Papadakis et al., 1999; Poonawalla und Zhou, 2004) einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Datenqualität hat.

4.1.3.6 Statistische Auswertung

Zur Analyse des Einflusses der Variablen Geschlecht und Händigkeit auf die Makrostruktur des Corpus callosum wurde eine dreifaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) durchgeführt. Die unabhängigen Variablen bildeten jeweils die Faktoren Geschlecht (männlich vs. weiblich), Händigkeit (Rechtshänder vs. Linkshänder) und der dreistufige messwiederholte Faktor Region (Genu, Truncus, posteriores Drittel),

so dass sich ein 2 x 2 x 3 Design ergab. Als abhängige Variable diente die median-sagittale Schnittfläche. Zur Bestimmung des Effektes von Geschlecht und Händigkeit auf die Mikrostruktur des Corpus callosum wurden zwei dreifaktorielle ANOVA mit den entsprechenden Faktoren gerechnet. Im Unterschied zur Auswertung der Makrostruktur bestand hier der messwiederholte Faktor Region nur aus zwei Stufen, woraus ein 2 x 2 x 2 Auswertungsplan resultierte. Die Parameter Anisotropie (sRA) und MD bildeten die abhängigen Variablen.

Als Signifikanzniveau wurde das konventionelle 5 %-Niveau verwendet. Auf eine Adjustierung des Signifikanzniveaus zur Korrektur des multiplen Testens wurde verzichtet, um die Teststärke (1-β) der Analysen zu sichern (Cohen, 1988). Zur Einschätzung der Größe der Haupt- und Interaktionseffekte wurde zusätzlich zur empirischen Wahrscheinlichkeit (p) das Effektstärkenmaß ω^2 angegeben, welches den Anteil der durch den Effekt aufgeklärten Varianz der abhängigen Variablen an deren Gesamtvarianz angibt. Für nicht signifikante Vergleiche wurde die Teststärke für eine Populationseffektgröße von $\Omega^2 = 0{,}10$ berechnet, was nach Cohen (1988; 1992) einem „mittleren Effekt“ entspricht. Alle statistischen Analysen wurden mit dem Computerprogramm SPSS für Windows (Version 10.0.7) durchgeführt. Die Teststärkenberechnung erfolgte mit dem Programm GPower (Version 2.0, Erdfelder, Faul und Buchner, 1996).

4.1.4 Resultate

Die Analyse der Makrostruktur ergab einen signifikanten Haupteffekt des Faktors Geschlecht ($F_{1,63} = 5{,}67$; $p = 0{,}02$; $\omega^2 = 0{,}08$), wobei Männer über alle Subregionen und Händigkeitsgruppen hinweg ein größeres Corpus callosum als Frauen aufwiesen (siehe Tabelle 4.1-2). Darüber hinaus ergab sich ein signifikanter Haupteffekt der Händigkeit ($F_{1,63} = 4{,}00$; $p = 0{,}05$; $\omega^2 = 0{,}06$; Rechtshänder > Linkshänder) sowie ein Trend zu einer Interaktion der Händigkeit mit der Region ($F_{2,126} = 2{,}81$; $p = 0{,}06$; $\omega^2 = 0{,}04$). Die Post-hoc-Analyse der Interaktion mittels zweifaktorieller ANOVA (Faktoren: Geschlecht, Händigkeit) für jede der drei Subregionen, ergab nur für Genu ($F_{1,63} = 5{,}62$; $p = 0{,}02$; $\omega^2 = 0{,}05$) und Truncus ($F_{1,63} = 5{,}03$; $p = 0{,}02$; $\omega^2 = 0{,}05$) einen signifikanten Haupteffekt von Händigkeit,

nicht jedoch für das posteriore Drittel ($F_{1,63}$ = 1,07; p = 0,30). Schließlich zeigte sich ein signifikanter Haupteffekt der Region ($F_{2,126}$ = 614,80; p < 0,001; ω^2 = 0,91). Bonferroni-adjustierte paarweise Post-hoc-Tests ergaben eine größere callosale Fläche von Genu (p < 0,001) und posteriorem Drittel (p < 0,001) im Vergleich zum Truncus, während sich beide untereinander zwar nicht signifikant jedoch aber tendenziell unterschieden (p = 0,07). Keine anderen Effekte wurden signifikant (Teststärke und empirische Signifikanzen dieser Effekte siehe Tabelle 4.1-4, im Anhang zu dieser Studie, Abschnitt 4.1.7).

Tabelle 4.1-2: Mittelwerte (± SD) der mediansagittalen Schnittflächen des gesamten Corpus callosum (CC) und seiner Subregionen (in mm²), aufgeführt für Gesamtstichprobe sowie für Händigkeits- und Geschlechtssubgruppen.

Region	Gesamtstichprobe	Händigkeit		Geschlecht	
		Links	Rechts	Männer	Frauen
Genu	232,7 (±42,4)	221,3 (±28,9)	243,8 (±50,2)	242,3 (±43,8)	224,0 (±39,7)
Truncus	136,5 (±25,5)	130,1 (±23,0)	142,7 (±26,6)	144,4 (±27,6)	129,3 (±21,5)
posteriores Drittel	225,3 (±37,9)	221,0 (±34,4)	229,5 (±41,2)	236,2 (±42,0)	215,3 (±31,0)
gesamtes CC	594,5 (±98,8)	572,4 (±78,8)	616,1 (±112,0)	622,8 (±105,7)	568,7 (±85,6)

Anmerkung: Die statistische Analyse der präsentierten Daten mittels dreifaktoriellen ANOVA erbrachte einen signifikanten Haupteffekt für Geschlecht (Männer > Frauen; ω^2 = 0,08), Händigkeit (Rechtshänder > Linkshänder; ω^2 = 0,06) und Region (Genu = posteriores Drittel > Truncus; ω^2 = 0,91). Die Tendenz zu einer Interaktion von Händigkeit mit Region (ω^2 = 0,04) deutete zudem an, dass der Händigkeitseffekt vor allem in Genu und Truncus zu finden ist.

Die Analyse der Diffusionsparameter ergab einen signifikanten Haupteffekt von Geschlecht auf sRA ($F_{1,63}$ = 4,83; p = 0,03; ω^2 = 0,07), nicht jedoch auf MD (1-β = 0,76), wobei Männer eine höhere Anisotropie hatten als Frauen. Hingegen zeigte sich sowohl für sRA ($F_{1,63}$ = 5,40; p = 0,02; ω^2 = 0,08) als auch für MD ($F_{1,63}$ = 6,22; p = 0,02; ω^2 = 0,09) ein signifikanter Haupteffekt der Händigkeit. Rechtshänder zeigten, unabhängig von Geschlecht und über beide analysierten Subregionen hinweg, eine niedrigere RA und eine höhere MD als Linkshänder (vgl. Tabelle 4.1-3). Ebenfalls für beide Parameter zeigten sich Unterschiede zwischen den Subregionen. Im Genu wurde eine signifikant höhere sRA ($F_{1,63}$ = 15,60; p < 0,001; ω^2 = 0,20)

sowie eine Tendenz zu einer reduzierten MD ($F_{1,63}$ = 3,63; p = 0,06; ω^2 = 0,05) im Vergleich zum posterioren Drittel gefunden. Keine der untersuchten Interaktionseffekte erreichte statistische Signifikanz.

Tabelle 4.1-3: Mittelwerte (± SD) für Anisotropie (RA) und Mittlere Diffusion (MD) in den Subregionen Genu and posteriores Drittel, aufgeführt für die Gesamtstichprobe sowie für Händigkeits- und Geschlechtssubgruppen.

Region		Gesamtstichprobe	Händigkeit		Geschlecht	
			Links	Rechts	Männer	Frauen
Genu	MD	0,795 (±0,038)	0,785 (±0,042)	0,804 (±0,033)	0,796 (±0,039)	0,793 (±0,039)
	sRA	0,654 (±0,051)	0,667 (±0,050)	0,642 (±0,049)	0,669 (±0,048)	0,641 (±0,050)
posteriores Drittel	MD	0,805 (±0,042)	0,793 (±0,039)	0,817 (±0,044)	0,802 (±0,042)	0,808 (±0,044)
	sRA	0,683 (±0,056)	0,694 (±0,047)	0,672 (±0,062)	0,692 (±0,061)	0,674 (±0,050)

Anmerkung: Die statistische Analyse der beiden Diffusionsparameter (jeweils mittels dreifaktoriellen ANOVA) erbrachte für sRA einen signifikanten Haupteffekt von Geschlecht (Männer > Frauen; ω^2 = 0,07), Händigkeit (Linkshänder > Rechtshänder; ω^2 = 0,08) sowie Region (Genu > posteriores Drittel; ω^2 = 0,20). Für MD zeigte sich ein Haupteffekt des Faktors Händigkeit (Rechtshänder > Linkshänder; ω^2 = 0,09) und tendenziell für den Faktor Region (posteriores Drittel > Genu; ω^2 = 0,05).

4.1.5 Diskussion

4.1.5.1 Regionale Unterschiede im Aufbau des Corpus callosum

Während sich die signifikanten Größendifferenzen zwischen den verschiedenen Subregionen zwangsläufig aus der Form des Corpus callosum und der Unterteilungsmethode ergeben, sind die regionalen Unterschiede in den Diffusionsparametern eine Diskussion wert. Im Genu zeigte sich eine niedrigere Anisotropie als im posterioren Drittel, wobei der empirische Effekt mit einer Varianzaufklärung von 20 % als „groß“ zu bewerten ist. Zudem bestand eine Tendenz zu einer reduzierten Gesamtdiffusion im posterioren Drittel. Bei gesunden Probanden ist dieses komplementäre Muster bisher in der Mehrzahl der Studien gezeigt worden (z. B.

Bhagat und Beaulieu, 2004; Cercignani, Bozzali, Iannucci, Comi und Filippi, 2002; Chepuri et al., 2002; Ge et al., 2004).

Folgt man den Analysen von Beaulieu (2002), so beeinflussen vor allem die Zellmembran und die Myelinumscheidung der Axone die Diffusion von Wassermolekülen (vgl. Abschnitt 3.2.4). Direkte histologische Belege für regionale Unterschiede im Aufbau des Corpus callosum bezogen auf diese Zellstrukturen finden sich allerdings nur wenige in der Literatur. Die Anzahl der Axone pro Flächeneinheit scheint im Splenium geringer zu sein, was bisher jedoch erst in einer älteren Studie mit geringer Fallzahl (n = 3; Tomasch, 1954) und in einer Studie an Rhesusaffen (La Mantia und Rakic, 1990b) beschrieben worden ist. Zudem berichten Aboitiz et al. (1992a) für den Menschen, dass Fasern mit einem Durchmesser von 0,4 bis 3,0 µm im Genu etwas häufiger sind. Eine absolute Zahl der Fasern über die unterschiedlichen Faserdicken hinweg geben die Autoren jedoch nicht an. Zusätzlich ist zu diskutieren, dass Aboitiz et al. Axone mit einem Durchmesser geringer als 0,4 µm nicht erfasst haben und daher eventuell kleinere, unmyelinisierte Axone die Diffusionsunterschiede mitbedingen könnten. Betrachtet man die Myelinumscheidung der Axone, so lassen sich einige Hinweise für einen stärkeren Myelinisierungsgrad splenialer Axone finden. So berichten Aboitiz et al. (1992a), dass dickere Fasern (> 3 µm) zahlreicher im Splenium vertreten sind. Zudem gibt es Hinweise auf einen im Mittel größeren Durchmesser der Axone im Splenium beim Menschen (Aboitiz et al., 1992a) und bei verschiedenen Primatenarten (La Mantia und Rakic, 1990b; Miller et al., 1999). Somit könnte eine stärkere Myelinisierung, trotz einer möglichen niedrigeren Zahl an Axonen, zu einer Verminderung des Extrazellulärraums im Splenium im Vergleich zum Genu führen.

Schließlich könnte eine weitere mögliche Erklärung in einer größeren Anzahl von oblique verlaufenden Nervenfasern im Genu des Corpus callosum (Chepuri et al., 2002) liegen. Diese würden vor allem zu einer größeren Behinderung der Diffusion entlang der Hauptaxonrichtung führen, als dies bei ausschließlich parallel verlaufenden Nervenfasern der Fall wäre. Die höhere Anisotropie im Splenium könnte somit durch eine erhöhte parallele Diffusion erklärt werden. Wobei die orthogonale Diffusion eher leicht erhöht oder gleich bleiben sollte. Eine leicht erhöhte MD wäre also auch mit dieser Interpretation vereinbar.

Abschließend bleibt festzuhalten, dass eine höhere Anisotropie im Splenium im Vergleich zum Genu als belegt gelten kann. Für andere Bereiche des Corpus callosum, Truncus und Isthmus, liegen wenige bzw. keine Ergebnisse vor. Leider konnte auch diese Studie, aufgrund der im Methodenteil geschilderten Probleme, keine weiteren Erkenntnisse in dieser Frage liefern. Für zukünftige Analysen auch dieser Regionen gilt es, eine höhere Auflösung bei der Datenaufnahme und eine sagittale Schnittführung anzustreben.

4.1.5.2 Händigkeitseffekte und das Corpus callosum

In der hier präsentierten Analyse konnte für Rechtshänder im Vergleich zu Linkshändern eine signifikant größere mediansagittale Schnittfläche gefunden werden. Wie in der Post-hoc-Analyse der Interaktion von Händigkeit und Region gezeigt werden konnte, besteht dieser Unterschied vor allem im Genu und Truncus des Corpus callosum, jedoch nicht im posterioren Drittel. Damit widersprechen die vorliegenden Ergebnisse denen von Studien, die größere Corpora callosa bei Linkshändern berichten (Habib et al., 1991; Witelson, 1989) oder keine Unterschiede zwischen Händigkeitsgruppen finden konnten (z. B. Hines et al., 1992; Kertesz et al., 1987; Mitchell et al., 2003). Allerdings sind die Ergebnisse vergleichbar zu denen von zwei weiteren Studien. So berichten Hopper et al. (1994) größere mediansagittale Schnittflächen im Truncus von Rechtshändern. Auch Jäncke et al. (1997) findet größere Truncusflächen bei Rechtshändern im Vergleich zu einer Gruppe mit inkonsistenter Handpräferenz.

Bezogen auf die Diffusionsdaten konnte ein signifikanter Haupteffekt von Händigkeit für beide untersuchten Parameter gefunden werden, wobei Rechts- im Vergleich zu Linkshändern eine niedrigere Anisotropie und eine höhere MD aufwiesen. Diese Unterschiede zeigten sich unabhängig von der Subregion des Corpus callosum, da für keinen der beiden Parameter eine Interaktion von Händigkeit mit Region gefunden werden konnte. In der bisher veröffentlichten Literatur findet sich lediglich eine weitere Studie, die Effekte von Händigkeit auf Diffusionsparameter im Corpus callosum untersucht hat. Peled et al. (1998) konnten allerdings keine signifikanten Händigkeitsunterschiede finden, wobei dieses Ergebnis aufgrund der vergleichsweise niedrigen Stichprobengröße ($n = 24$) nur mit Einschränkung

interpretierbar ist. Zudem bestand die Stichprobe der Linkshänder ausschließlich aus Männern, wobei die Gruppe der Rechtshänder jeweils zur Hälfte aus Männern und Frauen bestand.

Interpretiert man die Diffusionsparameter als Indikatoren für die Zusammensetzung von Gehirngewebe, so sprechen die vorliegenden Ergebnisse für das Vorhandensein von händigkeitsassoziierten Unterschieden im mikrostrukturellen Aufbau des Corpus callosum. Da vor allem die Zellmembran und die Myelinumscheidung der Axone die Diffusion von Wassermolekülen beeinflusst (Beaulieu, 2002), kann eine niedrigere Gesamtstärke (MD) und eine stärkere Gerichtetheit der Diffusion (sRA) im Corpus callosum der Linkshänder für eine stärkere Präsenz und eine dichtere Packung dieser Hindernisse innerhalb eines Voxels sprechen. Dies könnte also z. B. für eine größere Zahl oder höhere Dichte von transcallosalen Axonen bei Linkshändern sprechen. Aber auch ein höherer durchschnittlicher Anteil an Myelinmaterial in den Corpora callosa von Linkshändern könnte die gefundenen Ergebnisse erklären. Wie z. B. Song et al. (2005) oder Schwartz et al. (2005) im Tierexperiment zeigen konnten, führt ein höherer Myelinisierungsgrad zu einer Reduktion der Diffusionsstärke orthogonal zu den Axonen, während sie parallel zu den Axonen unverändert bleibt. Als Konsequenz hieraus erhöht sich die Anisotropie der Diffusion, während die Stärke der Diffusion (MD) abnimmt. Ohne weitere Informationen, z. B. aus histologischen Analysen, bleibt jede Interpretation der gefundenen Händigkeitsunterschiede jedoch spekulativ.

Fasst man die Ergebnisse zusammen, so scheinen sich Rechts- und Linkshänder nicht nur im makro- sondern auch im mikrostrukturellen Aufbau des Corpus callosum zu unterscheiden. Integriert man die Ergebnisse, so verfügen Rechtshänder im Genu und im Truncus über ein größeres Corpus callosum, was sich allerdings eventuell mikrostrukturell durch weniger Axone und/oder weniger Myelinmaterial pro Voxel ausgleicht. Es kann gefragt werden, ob die größere Fläche des Genu zumindest teilweise aus einem höheren Abstand zwischen den Axonen oder aus Axonen mit einem größeren Innendurchmesser resultiert. Anders verhält es sich beim posterioren Corpus callosum, für das keine Flächenunterschiede zwischen den Gruppen gefunden werden konnten. Hier könnte die bei Linkshändern substanziell höhere Dichte von Zellmaterial in Voxeln des posterioren Drittels für eine stärkere Verbindung beider Hemisphären durch diese Subregion sprechen.

4.1.5.3 Geschlechtseffekte und das Corpus callosum

Mit einer größeren absoluten sagittalen Schnittfläche des Corpus callosum bei Männern im Vergleich zu Frauen konnten hier die Ergebnisse einer Reihe von Studien repliziert werden (vgl. z. B. Metaanalysen von Bishop und Wahlsten, 1997, bzw. Driesen und Raz, 1995). Hingegen konnten in der hier präsentierten Analyse zum ersten Mal signifikante geschlechtsassoziierte Unterschiede in Diffusionsparametern gefunden werden. Frauen zeigten über beide Subregionen hinweg (keine Interaktion von Geschlecht mit Region bei ausreichender Teststärke) eine niedrigere Anisotropie im Corpus callosum als Männer. Damit stehen die präsentierten Ergebnisse im Widerspruch zu drei Studien, die einen solchen Unterschied nicht gefunden haben (Abe et al., 2002; Peled et al., 1998; Sullivan et al., 2001a). Die Diskrepanz kann eventuell aus den verschiedenen Methoden der Vermessung des Corpus callosum oder der höheren Teststärke in der hier dargestellten Analyse resultieren. Zwei Studien, die nach Veröffentlichung der hier präsentierten Daten (Westerhausen et al., 2004) erschienen sind, konnten jedoch die Ergebnisse teilweise replizieren (Price et al., 2005; Shin et al., 2005).

Die Befundlage deutet somit darauf hin, dass Frauen und Männer sich nicht nur in der absoluten Größe des Corpus callosum, sondern auch in dessen mikrostrukturellem Aufbau unterscheiden. Die reduzierte callosale Anisotropie bei Frauen ist bezogen auf zugrunde liegende mikrostrukturelle Variationen vieldeutig, zumal keine Unterschiede bezogen auf den Parameter MD gefunden werden konnten. Sieht man von der unzureichenden Teststärke einmal ab, so kommt eine reduzierte Gerichtetheit des Diffusionsprozesses ohne eine Reduktion der Gesamtdiffusion aus. Eine nahe liegende Interpretation wäre daher eine reduzierte Parallelität der Axone, die aus einem schnelleren Krümmen des Axonverlaufs nach Passierung der Mittelinie in kleineren weiblichen Gehirnen resultieren könnte. Immerhin wurden hier die Diffusionsparameter in Volumina bestimmt, die (senkrecht zur mediansagittalen Schnittfläche) drei Voxel, also (rekonstruiert) gut 0,5 cm tief waren. Das Fehlen von Geschlechtsunterschieden in der Intervoxel-Kohärenz des Corpus callosum (Sullivan et al., 2001a - vgl. Kapitel 3.2.3.4), also in der Parallelität der Hauptzugrichtungen der Axone benachbarter Voxel, spricht zwar teilweise gegen eine solche Interpretation, schließt diese jedoch nicht gänzlich aus.

Weiterhin ist nicht auszuschließen, dass Anisotropie und MD unterschiedlich sensitiv für Myelin- und Membranmaterial sind, so dass sich Variationen in diesen in einem der Parameter stark und im anderen nicht oder schwächer auswirken. Zudem kann aufgrund der unzureichenden Teststärke nicht ausgeschlossen werden, dass nicht doch ein kleiner oder mittlerer Populationseffekt ($\Omega^2 < 0{,}14$; vgl. Anhang Tabelle 4.1-6) des Geschlechts bezogen auf den Parameter MD vorliegt. Somit können trotz der empirischen Dissoziation zwischen den Befunden der beiden Parameter, Alteration im Myelin- oder Axonaufbau des Corpus callosum zur Erklärung der Geschlechtsunterschiede herangezogen werden.

Im Gegensatz zur Händigkeit liegen hier jedoch histologische Studien vor, die in die Diskussion einbezogen werden können. Auch wenn Aboitiz et al. (1992a) keine geschlechtsassoziierten Unterschiede der Axonzusammensetzung finden konnten, so sprechen neuere Befunde von Highley et al. (1999) für eine höhere Anzahl und Dichte von Axonen im Corpus callosum bei Frauen im Vergleich zu Männern. Da eine höhere Axondichte mit mehr Membranmaterial pro Voxel einhergehen sollte, wäre aber eher eine höhere als eine niedrigere Anisotropie bei Frauen zu erwarten. Hingegen wird in histologischen Studien an Ratten von einem höheren Anteil an Myelinmaterial im Genu (Mack et al., 1995) und von dickeren Myelinschichten splenialer Axone (Kim et al., 1996) bei männlichen Tieren berichtet. Insoweit wie Befunde an Ratten auf den Menschen übertragbar sind, könnten Frauen also eine höhere Dichte an Axonen bei geringer Myelindichte pro Voxel aufweisen. Es kann also spekuliert werden, dass die hier gefundene geringere Anisotropie bei Frauen einen verminderten Anteil an Myelinmaterial widerspiegelt.

4.1.6 Zusammenfassung und Ausblick

In der hier dargestellten Analyse ist es gelungen, Händigkeits- und Geschlechtsunterschiede im Aufbau des Corpus callosum sowohl auf makro- als auch auf mikrostruktureller Ebene zu finden. Es konnte gezeigt werden, dass sich beide Betrachtungsebenen ergänzen und somit eine Kombination beider Verfahren zur umfassenden Beurteilung der interhemisphärischen Verbindung unerlässlich ist. Des Weiteren sprechen die Ergebnisse dafür, dass zukünftige klinische oder

experimentelle Studien, die sich mit der Relevanz von Variationen in den interhemisphärischen Verbindungen beschäftigen, notwendigerweise die Faktoren Geschlecht und Händigkeit kontrollieren müssen, da es sonst zu Verzerrungen der Ergebnisse kommen kann.

4.1.7 Anhang

Tabelle 4.1-4: Effekte der dreifaktoriellen Varianzanalyse mit der mediansagittalen Schnittfläche des Corpus callosum als abhängige Variable.

Effekt	F-Wert	Signifikanz (p)	Effektgröße (ω^2)	Teststärke (Ω^2=0,10; α=0,05)
Region (R)*	$F_{2,126}$ = 614,80	<0,001	0,91	-
Geschlecht (G)*	$F_{1,63}$ = 5,67	0,02	0,08	-
Händigkeit (HD)*	$F_{1,63}$ = 4,00	0,05	0,06	-
WW R x G	$F_{2,126}$ = 0,44	0,65	-	0,94
WW R x HD^T	$F_{2,126}$ = 2,81	0,06	0,04	0,94
WW G x HD	$F_{1,63}$ = 1,42	0,24	0,02	0,74
WW R x G x HD	$F_{2,126}$ = 0,58	0,56	-	0,99

Anmerkung: „WW" steht für Wechselwirkung; „*" markiert Effekte, deren empirische Wahrscheinlichkeit unterhalb des Signifikanzniveaus von α = 0,05 liegt; „T" markiert Effekte, deren empirische Wahrscheinlichkeit sich dem Signifikanzniveau annähert. Die Faktoren Händigkeit und Geschlecht bestehen aus zwei Stufen, während der messwiederholte Faktor Region aus drei Stufen (Genu, Truncus, posteriores Drittel) besteht. Die empirische Effektstärke wurde für F-Werte > 1 bestimmt.

Tabelle 4.1-5: Effekte der dreifaktoriellen Varianzanalyse mit der abhängigen Variable skalierte Relative Anisotropie (sRA).

Effekt	F-Wert	Signifikanz (*p*)	Effektgröße (ω^2)	Teststärke (Ω^2=0,10; α=0,05)
Region (R)*	$F_{1,63}$ = 15,60	<0,001	0,20	-
Geschlecht (G)*	$F_{1,63}$ = 4,83	0,03	0,07	-
Händigkeit (HD)*	$F_{1,63}$ = 5,40	0,02	0,08	-
WW R x G	$F_{1,63}$ = 0,48	0,49	-	0,97
WW R x HD	$F_{1,63}$ = 0,02	0,88	-	0,97
WW G x HD	$F_{1,63}$ = 0,93	0,34	-	0,76
WW R x G x HD	$F_{1,63}$ = 1,01	0,31	0,02	0,97

Anmerkung: „WW" steht für Wechselwirkung; „*" markiert Effekte, deren empirische Wahrscheinlichkeit unterhalb des Signifikanzniveaus von α = 0,05 liegt. Die Zwischensubjektfaktoren Händigkeit und Geschlecht sowie der messwiederholte Faktor Region (Genu, posteriores Drittel) bestehen jeweils aus zwei Stufen. Die empirische Effektstärke wurde für F-Werte > 1 bestimmt.

Tabelle 4.1-6: Effekte der dreifaktoriellen Varianzanalyse mit der abhängigen Variable Mittlere Diffusion (MD).

Effekt	F-Wert	Signifikanz (*p*)	Effektgröße (ω^2)	Teststärke (Ω^2=0,10; α=0,05)
Region (R)[T]	$F_{1,63}$ = 3,63	0,06	0,05	0,97
Geschlecht (G)	$F_{1,63}$ = 0,03	0,03	-	0,76[a]
Händigkeit (HD)*	$F_{1,63}$ = 6,22	0,02	0,09	-
WW R x G	$F_{1,63}$ = 0,82	0,37	-	0,97
WW R x HD	$F_{1,63}$ = 0,18	0,67	-	0,97
WW G x HD	$F_{1,63}$ = 0,33	0,57	-	0,76
WW R x G x HD	$F_{1,63}$ = 1,69	0,20	0,03	0,97

Anmerkung: „WW" steht für Wechselwirkung; „*" markiert Effekte, deren empirische Wahrscheinlichkeit unterhalb des Signifikanzniveaus von α = 0,05 liegt; „T" markiert Effekte, deren empirische Wahrscheinlichkeit sich dem Signifikanzniveau annähert; „a" Die Populationseffektgröße (Ω^2) müsste > 0,14 sein, um eine Teststärke von > 0,90 zu gewährleisten. Die Zwischensubjektfaktoren Händigkeit und Geschlecht sowie der messwiederholte Faktor Region (Genu, posteriores Drittel) bestehen jeweils aus zwei Stufen. Die empirische Effektstärke wurde für F-Werte > 1 bestimmt.

4.2 Studie 2: Zusammenhang der funktionellen Asymmetrie mit der Struktur des Corpus callosum: eine Untersuchung am Beispiel der Sprachlateralisierung

Auszüge der folgenden Analyse wurden in der Zeitschrift *Brain and Language* veröffentlicht (Westerhausen et al., 2006).

4.2.1 Einleitung

Mit dem Begriff funktionelle Asymmetrie oder Lateralisierung bezeichnet man Leistungsunterschiede zwischen den Großhirnhemisphären, die für eine Reihe von Funktionen gefunden werden können (zum Überblick siehe Bradshaw und Nettleton, 1983; Bryden, 1982, 1988a; Davidson und Hugdahl, 1995; Hellige, 1993; Hugdahl und Davidson, 2003; Jäncke, 2003a). Die wichtigste dieser Asymmetrien findet sich bezogen auf die Funktion der Sprache. So ist bekannt, dass die Verarbeitung und Produktion von Sprache bei den meisten Menschen vor allem eine Aufgabe der linken Hemisphäre darstellt.

Als Goldstandard zur Bestimmung der Lateralisierung von Sprachfunktionen gilt der nach dem Japaner Juhn Wada benannte Wada-Test. Bei diesem Verfahren wird eine der beiden Großhirnhemisphären durch die Injektion von Barbituraten (Natrium-Amobarbital) in die Carotis interna kurzzeitig anästhesiert, um in einer nachfolgenden funktionellen Untersuchung die resultierenden Ausfälle beim Patienten zu evaluieren. Ist die für die Sprache dominante Hemisphäre betroffen, führt dies unter anderem zu einer transienten Aphasie oder Dysphasie. Durch eine getrennte Anwendung dieser Prozedur auf beide Hemisphären kann schließlich festgestellt werden, ob die untersuchte Sprachfunktion in der linken, der rechten oder in beiden Hemisphären lokalisiert ist (Klöppel und Büchel, 2005). So ergab beispielsweise die Anwendung des Wada-Tests durch Risse et al. (1997), dass bei

87 % der 304 von ihnen untersuchten Rechtshänder die Sprache ausschließlich in der linken Hemisphäre zu finden war, während eine reine rechtsseitige Repräsentation nur in 4 % der Fälle zu finden war. Vergleichbare Prozentsätze berichten auch Rasmussen und Milner (1977).

Die Zuweisung von Patienten in eine von drei Kategorien hat sich für die Prognose der Folgen neurochirurgischer Eingriffe als hilfreich erwiesen. Allerdings scheint eine solch strikte Kategorisierung die neurobiologischen Verhältnisse nur unzureichend zu repräsentieren. So zeigen sich auch nach rechts-hemisphärischen Hirnschäden bei Patienten mit vermuteter linksseitiger Dominanz Beeinträchtigungen der Sprachfunktionen (Bryden, 1988a). Zudem finden sich mit Verfahren der funktionellen Bildgebung zumeist auch Aktivierungen in der rechten Hemisphäre, auch wenn diese zumeist eindeutig die schwächer aktivierte ist (Hinke et al., 1993; Pujol et al., 1999; Rutten, Ramsey, van Rijen, Alpherts und van Veelen, 2002). Auch konnten Binder et al. (1996) durch eine Kombination von fMRT und Wada-Test die funktionelle Relevanz von Aktivierungen der nicht-dominanten Hemisphäre nachweisen. Je stärker die Aktivierung der rechten Hemisphäre während einer semantischen Entscheidungsaufgabe war, desto stärker waren auch die funktionellen Beeinträchtigungen durch die Anästhesierung dieser Hemisphäre im Wada-Test. Auch konnten Knecht et al. (2002) u. a. zeigen, dass der behaviorale Effekt einer unilateralen fokalen magnetischen Stimulation[4] vom Grad der gemessenen Aktivierungsasymmetrie zugunsten dieser Hemisphäre abhängig ist. Somit erscheint es angebracht, die Lateralisierung von Sprachfunktionen als kontinuierliche Variable zwischen ausgeprägter links- und ausgeprägter rechtsseitiger Lateralisierung zu konzeptualisieren (Rutten et al., 2002; J. A. Springer et al., 1999).

Eine Alternative zum Wada-Test bieten Verfahren wie die funktionelle Positronen-Emissions-Tomografie (PET, z. B. Frith, Friston, Liddle und Frackowiak, 1991; Tzourio-Mazoyer, Josse, Crivello und Mazoyer, 2004; Wise et al., 1991), die funktionelle Doppler-Sonografie (Knecht et al., 2000a; Knecht et al., 2000b; Knecht et al., 2002) oder Nah-Infrarot Spektroskopie (NIRS, Herrmann, Ehlis, Scheuerpflug und Fallgatter, 2005). Aber besonders die Verwendung von fMRT hat sich als viel versprechend und zuverlässig erwiesen (Binder und Price, 2001; Klöppel und

[4] Die wiederholte fokale transkranielle Magnetstimulation führt zu einer temporären Irritierung der neuronalen Aktivität und somit zu einer Unterbrechung der Funktion der stimulierten Region. Dies wird als „funktionelle Läsion“ gewertet.

Büchel, 2005). Hierbei sind verschiedene funktionelle Paradigmen getestet worden, von denen die Wortgenerierungsaufgaben am häufigsten zum Einsatz kamen (z. B. Friedman et al., 1998; Holland et al., 2001; Pujol et al., 1999; Rueckert et al., 1994; Woermann et al., 2003). Aufgabe der Probanden bei diesen Aufgaben ist es, zu akustisch oder visuell dargebotenen Stimuli (Buchstaben, Silben, Worte), semantisch oder phonologisch assoziierte Worte zu generieren. In diesen Studien zeigen sich relativ konsistent Aktivierungen in der Region des inferioren frontalen Gyrus (Brodmann Areale, BA 44, 45, 46/47). Aber auch für den medialen frontalen Gyrus, den Gyrus precentralis oder den cingulären Kortex werden häufig Aktivierungen berichtet. Die hohe Konsistenz über eine Vielzahl von Arbeiten sowie die hohe Korrelation mit dem Wada-Test in Validierungsstudien (Lehéricy et al., 2000; Woermann et al., 2003), sprechen für eine hohe Zuverlässigkeit dieses Paradigmas.

In der Literatur finden sich nur wenige Studien, die Indikatoren der funktionellen Lateralisierung von Sprachfunktionen bei gesunden Probanden direkt mit dem Aufbau des Corpus callosum in Beziehung gesetzt haben. Diese wenigen Berichte verwendeten hierzu Verfahren der dichotischen Stimulation oder der tachistoskopischen visuellen Halbfeldstimulation, wobei jeweils sprachliche Reize als Stimulusmaterial dienten (vgl. Kapitel 2.2.7.2). Hierbei konnten Hinweise auf die funktionelle Relevanz von Variationen in der mediansagittalen Schnittfläche des Corpus callosum oder seiner Subregionen gefunden werden (Hellige et al., 1998; Hines et al., 1992; O'Kusky et al., 1988; Yazgan et al., 1995). Allerdings bleibt anzumerken, dass beide Verfahren zwar Aussagen über die Richtung der Lateralisierung der untersuchten Sprachfunktionen liefern, eine eindeutige Aussage über graduelle Variationen jedoch nicht zulassen. Vielmehr lässt sich die empirische Varianz in den gewonnen Daten zumindest teilweise auf Variationen im interhemisphärischen Transfer zurückführen (vgl. Einleitung Studie 3 bzw. 4). Somit wären z. B. die häufig berichteten negativen Korrelationen von der Größe des Corpus callosum mit dem Rechtsohrvorteil bei dichotischer Stimulation (z. B. Hines et al., 1992; O’Kusky et al., 1988; Yazagan et al., 1995), eher ein Hinweis auf die Relevanz callosaler Flächenvariationen für den auditorischen Transfer, als für eine Assoziation mit dem Grad der Lateralisierung von Sprachfunktionen.

4.2.2 Fragestellung und Operationalisierung

Ziel der hier vorgestellten Arbeit ist es, exemplarisch an der Funktion der Sprachproduktion, eine mögliche Assoziation funktioneller Lateralisierung mit Variationen im Aufbau der interhemisphärischen Verbindungen zu untersuchen. Richtung und Grad der funktionellen Lateralisierung wurde hierzu mit Hilfe eines etablierten fMRT-Paradigmas bestimmt. Die Vermessung der interhemisphärischen Konnektivität wurde durch eine Kombination von anatomischer MRT und DTI sowohl auf makro- als auf mikrostruktureller Ebene durchgeführt.

4.2.3 Material und Methoden

4.2.3.1 Versuchspersonen

Die hier vorliegende Analyse wurde an derselben Stichprobe wie Studie 1 durchgeführt. Bei den in die Auswertung eingeschlossenen Probanden handelt es sich also um 47 Frauen und 42 Männer im Alter zwischen 19 bis 34 Jahren (mittleres Alter: 23,8 ± 3,4 Jahre). Details hierzu können in Studie 1 nachgelesen werden (Kapitel 4.1).

4.2.3.2 Die Erfassung der Händigkeit

Die Händigkeit der Versuchspersonen wurde als Handpräferenzmaß in die Analyse aufgenommen. Da hier Händigkeit lediglich als Kontrollvariable und nicht als experimenteller Faktor eingeführt wurde, war es nicht notwendig die Untersuchung auf Versuchspersonen konsistenter Handpräferenz zu beschränken. Folglich wurden alle 89 Probanden in die Auswertung einbezogen. Für die statistische Analyse wurde daher auf den Rohwert des bei Studie 1 beschriebenen Händigkeitsfragebogens zurückgegriffen. Dabei wurden hier alle neun Items in die Analyse eingeschlossen, so dass der erreichbare Rohwert von -18 bis +18 variieren konnte.

4.2.3.3 Die Magnet-Resonanz-Tomografie

Wie bereits für Studie 1 dargestellt, erfolgte die Bildgebung an einem 1,5 Tesla Philips Gyroscan Intera Magnet-Resonanz-Tomografen (Philips Medical Systems, Best, Niederlande) mit einer Quadratur-Kopfspule. Sie umfasste ein Aufnahmeprotokoll, das neben initialen Orientierungssequenzen eine DTI-Sequenz, eine anatomische Sequenz und eine fMRT-Untersuchung enthielt.

Zur Darstellung der DTI- und der anatomischen Sequenz sei auf den entsprechenden Abschnitt der Darstellung von Studie 1 verwiesen (Kapitel 4.1.3.3). Die funktionelle Bildgebung wurde mit einer „S*ingle-shot*“-Echoplanar-Sequenz (TE = 50 ms; Auslenkwinkel 90°) durchgeführt. Aufnahme und Rekonstruktion erfolgten mit einer 64 x 64 Matrix, in einem FOV von 256 x 256 mm². Ein Datensatz bestand aus 25 Schichten à 4 mm Dicke. Für jede Versuchsperson wurden insgesamt 160 Datensätze (Volumina) erhoben, wobei die Aufnahmedauer jeweils drei Sekunden betrug.

4.2.3.4 Das fMRT-Paradigma

Das Paradigma bestand aus einer Wortgenerierungsaufgabe („*phonetic verbal fluency task*“) und wurde in Anlehnung an den „*Controlled Word Association Test*“ (Lezak, 1995) konzipiert. Hierbei ist es Aufgabe der Versuchspersonen, Wörter mit einem vorgegebenen Anfangsbuchstaben zu generieren. Diese Aufgabe wurde gewählt, da sich das Wortgenerierungsparadigma bereits in mehreren fMRT- und PET-Studien als zuverlässig erwiesen hat und somit als etabliertes Verfahren gelten kann (z. B. Friedman et al., 1998; Frith et al., 1991; Pujol et al., 1999; Rueckert et al., 1994; Tzourio-Mazoyer et al., 2004).

Implementiert wurde das Paradigma als Block-Design mit den zwei Bedingungen „Wortgenerierung“ und „Ruhe“. Das Experiment bestand aus insgesamt 16 Blöcken mit jeweils zehn Datenaufnahmen (Blockdauer also 30 s), wobei Wortgenerierung und Ruhebedingung blockweise abgewechselt wurden. Die Anfangsbuchstaben wurden als akustische Hinweisreize über Lautsprecher in den Tomografen übertragen, wobei zu jedem Buchstaben der korrespondierende Name des phonetischen Alphabets genannt wurde (z. B. „A“ und „Anton“). Das Ende eines

Aufgabenblocks, und somit der Beginn der Ruhephase, wurde mit dem Kommando „Stopp“ angegeben. Um Bewegungsartefakt während der Aufnahme zu reduzieren und so eine deutlichere Aktivierung zu erlangen (Yetkin et al., 1995), wurden die Versuchspersonen instruiert, die generierten Worte nicht laut zu artikulieren, sondern leise, ohne Lippen- oder Zungenbewegung, an diese zu denken. Für die Ruhephase wurden die Versuchspersonen angeleitet auf die Geräusche des Tomografen zu achten und so ein weiteres Denken an Worte zu vermeiden. Zudem sollten die Augen während des Experiments geschlossen werden. Alle Instruktionen wurden sowohl schriftlich als auch verbal in standardisierter Form vor Beginn der Untersuchung gegeben.

In einer standardisierten Befragung nach verlassen des Tomografen gaben alle Probanden an, die Aufgabe den Instruktionen entsprechend durchgeführt zu haben. Zur Kontrolle möglicher Leistungsunterschiede im fMRT-Wortgenerierungs-paradigma, mussten die Probanden zusätzlich eine vergleichbare Aufgabe als Papier-und-Bleistift-Version außerhalb des Tomografen durchführen, wobei für zwei angegebene Buchstaben (jeweils innerhalb von 90 s) so viele Worte wie möglich zu generieren waren. Die Gesamtzahl der produzierten Worte wurde als Leistung definiert und zur weiteren Analyse verwendet.

4.2.3.5 Die Bestimmung der funktionellen Sprachlateralisierung

Die Vorverarbeitung der Daten erfolgte mit SPM99 (SPM99, Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK) und umfasste für jede Versuchs-person die folgenden Schritte: (1) das „*Realignment*“ der 160 Datensätze einer Person, (2) die Normalisierung dieser in den standardisierten stereotaktischen Raum (MNI-Raum, Montreal Neurological Institute, Kanada) und (3) die räumliche Filterung der Daten („*smoothing*“) mit einem Gauß’schen Glättungskernel von 5 mm Breite („*full width at half maximum*“). Allgemeine Erläuterungen zur Vorverarbeitung der fMRT-Daten finden sich bei Smith (2001).

Die statistische Analyse erfolgte mit den Computerroutinen von SPM99 unter Verwendung des Allgemeinen Linearen Modells (Friston et al., 1995; Worsley, 2001). Dabei wurden auf der Individualebene zunächst die folgenden Schritte durchgeführt: zunächst wurde in Übereinstimmung mit dem experimentellen Ablauf das statistische

Modell als Rechteckfunktion aufgestellt („*box-car*“), welche die Datensätze der Wortgenerierung von solchen der Ruhebedingung separiert. Basierend auf dem Kriterium der kleinsten Quadrate wurde schließlich für jedes Voxel des Gehirnvolumens der Parameter β bestimmt, der bei der Vorhersage der gemessenen Zeitreihe aus dem Modell resultiert. Der β-Wert repräsentiert denjenigen Varianzanteil der Signalintensitätsschwankungen der Zeitreihe, der durch den Prädiktor, also das Modell (oder auch Designmatrix), vorhergesagt wird. Die Parameter stehen somit in einem direkten Zusammenhang zur Veränderung des BOLD-Signals, welches allgemein als Maß für die ereigniskorrelierte Gehirnaktivität innerhalb eines Voxels interpretiert wird (vgl. Kapitel 2.2.7.3.2).

Die Sprachlateralisierung wurde durch Quantifizierung der aufgabenassoziierten Gehirnaktivität in a priori festgelegten Gehirnregionen bestimmt. Die Auswertung erfolgte dabei mit einer automatisierten Prozedur, die von Kreuder et al. (2003; 2004) beschrieben und evaluiert worden ist. In Anlehnung an die Befunde vorheriger Studien (z. B. Friedman et al., 1998; Frith et al., 1991; Rueckert et al., 1994) wurde der Gyrus frontalis inferior in beiden Hemisphären (korrespondierend zu den Brodmann Arealen 44 bis 47) als Zielgebiet für die quantitative Auswertung festgelegt. Zunächst wurden, aufbauend auf Brodmann-Karten, die für den MNI-Raum ausgearbeitet wurden (Van Essen und Drury, 1997) und für das Programm MRIcro zur Verfügung stehen, symmetrische Masken erstellt (vgl. Abbildung 4.2-2). Anschließend wurde, unter Verwendung dieser Masken und durch Mittelung der β-Werte, die durchschnittliche Gehirnaktivität in den Zielgebieten für beide Hemisphären bestimmt.

Auf das Setzen eines Schwellenwertes wurde verzichtet, um Verzerrungen, die hieraus resultieren können, zu vermeiden (Kreuder et al., 2004). Ferner wurde davon ausgegangen, dass zufällige, nicht aufgabenassoziierte Aktivierungen normalverteilt um den β-Wert 0 streuen. Die Mittelung über die Voxel der gesamten Region sollte daher zu einem Ausgleich von zufälligen positiven und negativen Werten führen. Der Effekt des unvermeidbaren Restfehlers wird als weniger gravierend betrachtet als das Verwenden eines Schwellenwertes. Schließlich wurde, durch Subtraktion des Mittelwertes der rechten von dem der linken Hemisphäre, ein Index der Sprachlateralisierung (ΔA) berechnet.

Die Sprachlateralisierung wurde somit als Kontinuum operationalisiert, wobei negative Werte eine rechtsseitige, positive eine linksseitige Lateralisierung widerspiegeln. Wie in Abbildung 4.2-1 dargestellt, reichten die empirischen Werte des ΔA-Indexes von -0,22 bis 0,47.

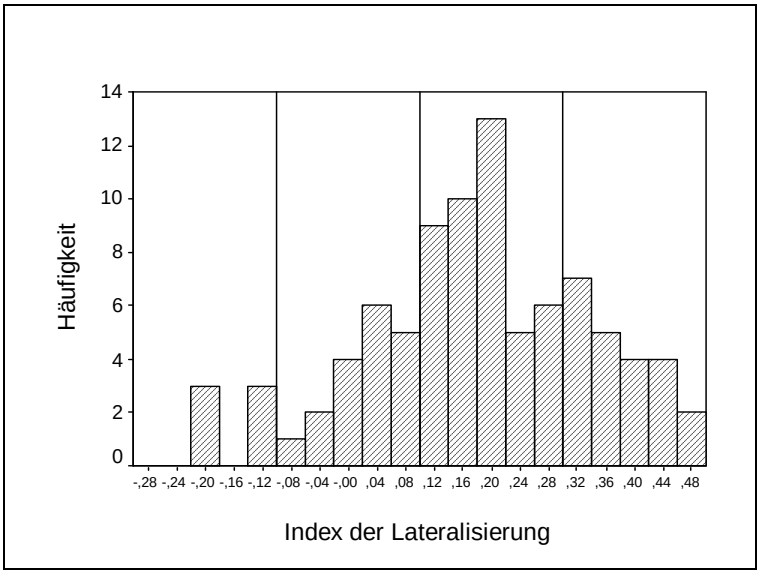

Abbildung 4.2-1: Die Verteilung der Werte des Sprachlateralisierungsindexes (ΔA), der eine Streubreite von -0,22 bis 0,47 aufweist, wobei positive Werte für eine linksseitige, negative für eine rechtsseitige Lateralisierung stehen. Die vertikalen Linien repräsentieren die Trennlinien zwischen den Lateralisierungsgruppen: ausgeprägte linksseitige (ΔA > 0,30), moderate linksseitige (ΔA von 0,10 bis 0,30), keine (ΔA von -0,10 bis 0,10) und rechtsseitige Lateralisierung (ΔA < -0,10).

Tabelle 4.2-1: Deskriptive Statistik der vier Sprachlateralisierungsgruppen.

Lateralisierung	ausgeprägt linksseitig	moderat linksseitig	keine	moderat rechtsseitig
Anzahl der Probanden	22	43	18	6
Männer/Frauen	15/7	18/25	8/10	2/4
Alter in Jahren (± SD)[a]	23,9 ± 3,1	24,1 ± 3,6	23,3 ± 3,0	23,3 ± 5,4
Streubreite	*20 bis 33*	*19 bis 34*	*19 bis 30*	*19 bis 33*
Händigkeitswert[b]	4,77	-0,23	-2,50	-16,83
Streubreite	*-18 bis 18*	*-18 bis 18*	*-18 bis 18*	*-18 bis -14*
Anzahl > 0 (in % aller >0)[c]	*14 (33,3 %)*	*20 (47,6 %)*	*8 (19,0 %)*	*0 (0,0 %)*
Anzahl < 0 (in % aller <0)	*8 (17,0 %)*	*23 (48,9 %)*	*10 (21,3 %)*	*6 (12,8 %)*
Wortgenerierung (± SD)[a]	27,3 (± 5,4)	27,2 (± 5,4)	25,9 (± 5,7)	25,8 (± 5,0)
Streubreite	*17 bis 39*	*18 bis 38*	*15 bis 37*	*20 bis 32*

Anmerkung: (a) kein signifikanter Gruppenunterschied bezogen auf Alter oder Wortgenerierung; (b) signifikanter Gruppenunterschied im Rohwert des Händigkeitsfragebogens (ANOVA: $F_{1,85} = 3{,}63$, $p = 0{,}02$, $\omega^2 = 0{,}11$); (c) Probanden mit Werten größer 0 können als Rechtshänder, Probanden mit Werten kleiner 0 als Linkshänder verstanden werden.

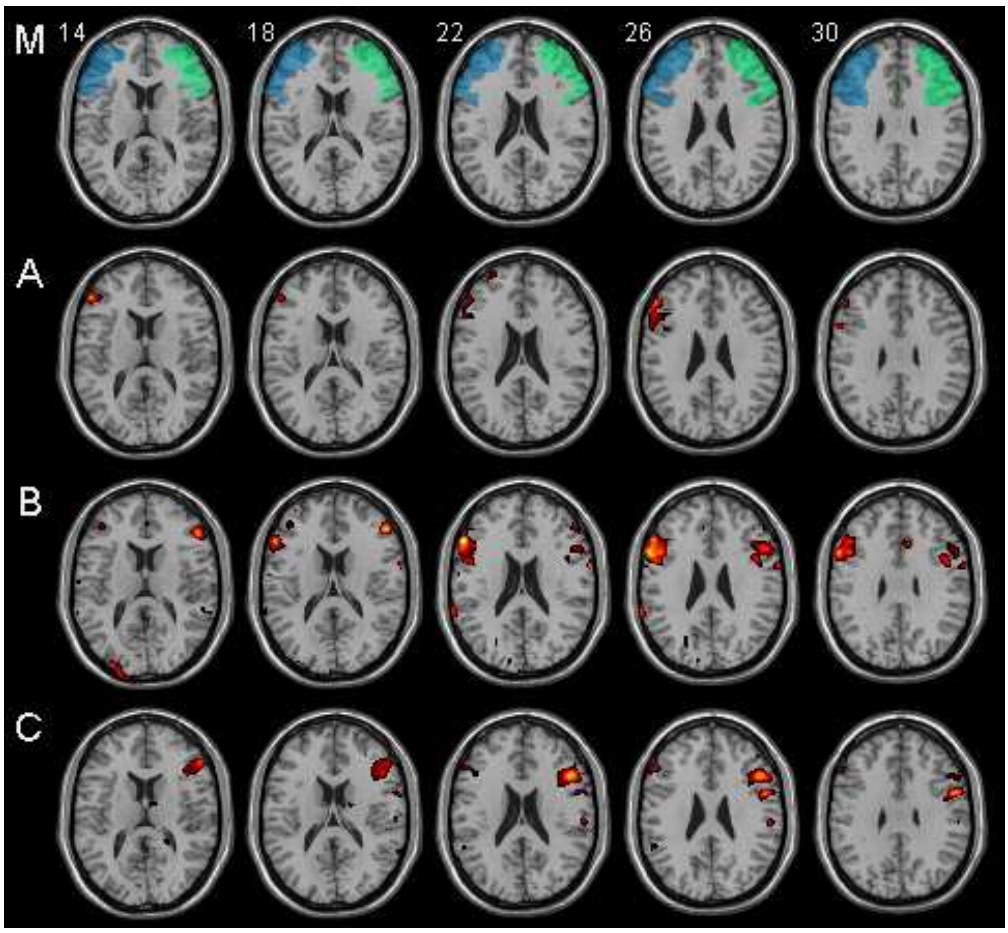

Abbildung 4.2-2: Die erste Zeile (M) zeigt die hier verwendete Maske des Zielgebietes (Gyrus frontalis inferior) übertragen auf ein Gehirnvolumen im MNI-Raum (das „*single subject template*“ des Auswertungsprogramms SPM99) in fünf verschiedenen transversalen Schnittebenen (MNI-Koordinaten z = 14 bis 30 mm). Die Reihen A bis C zeigen die statistischen Parameterkarten (t-Karten) der fMRT-Auswertung von drei prototypischen Versuchspersonen (Kontrast: „Wortgenerierung” vs. „Ruhe”; einseitige Signifikanzschwelle pro Voxel: p = 0,01; Clustergröße: 1), abgetragen auf demselben „*template*“ wie die Maske. Es wird deutlich, dass alle drei Versuchspersonen eine unterschiedliche Richtung der Sprachlateralisierung aufweisen: (A) zeigt eine linksseitige, (B) keine eindeutige und (C) eine rechtsseitige Lateralisierung. Der visuelle Eindruck wird durch den Index der Sprachlateralisierung (ΔA) bestätigt, der (von A nach C) die folgende Werte aufweist: 0,14, 0,01 und -0,22.

Für die weitere Analyse war es nötig auf Basis von ΔA eine Unterteilung in Subgruppen durchzuführen. Das Kriterium zur Unterteilung wurde hierbei so gewählt, dass eine für weitere Analysen ausreichende Zahl an Versuchspersonen pro Gruppe resultierte. Zudem war es Ziel, möglichst nahe an dem kontinuierlichen Maß ΔA zu bleiben, um die Informationsreduktion zu minimieren und weiterhin Aussagen über Grad und Richtung der Lateralisierung zu ermöglichen. Somit wurde eine Unterteilung der Probanden in die folgenden vier Gruppen durchgeführt: ausgeprägte linksseitige (ΔA > 0,30), moderate linksseitige (ΔA von 0,10 bis 0,30), keine (ΔA von -

0,10 bis 0,10) und (moderate) rechtsseitige Lateralisierung ($\Delta A < -0{,}10$). Die deskriptive Statistik der derart erhaltenen Gruppen findet sich in Tabelle 4.2-1. Es konnten keine Gruppenunterschiede im Alter oder in der Wortgenerierungsleistung gefunden werden. Die Zusammensetzung der Gruppen war jedoch hinsichtlich Geschlecht und Händigkeit nicht balanciert.

Zur Überprüfung des Paradigmas wurde für jede Versuchsperson, zusätzlich zur bisher beschriebenen regionsbasierten Analyse, eine konventionelle Analyse der fMRT-Daten durchgeführt. Hierbei zeigte die visuelle Inspektion der individuellen Aktivierungskarten häufig eine deutlich erkennbare Lateralisierung der Aktivitätsmuster, deren Richtung zumeist, mit der durch den ΔA-Wert indizierten, übereinstimmte. Details zu dieser Auswertung sowie die Aktivierungskarten von drei prototypischen Versuchspersonen finden sich in Abbildung 4.2-2.

4.2.3.6 Die Vermessung des Corpus callosum

Für die hier beschriebene Analyse wird auf die in Studie 1 gewonnen Maße des Corpus callosum zurückgegriffen. Für eine genauere Beschreibung sei daher auf die relevanten Abschnitte jener Studie verwiesen (Abschnitte 4.1.3.4 und 4.1.3.5). Es dienten somit folgende Maße als abhängige Variable: die mediansagittale Schnittfläche des Corpus callosum in den drei operational definierten Subregionen Genu, Truncus und posteriores Drittel sowie die quantitativen Diffusionsparameter MD und sRA jeweils im Genu und posterioren Drittel des Corpus callosum.

4.2.3.7 Statistische Auswertung

Sowohl die Lateralisierung von Sprachfunktionen als auch der makro- und mikrostrukturelle Aufbau des Corpus callosum sind mit den Variablen Geschlecht und Händigkeit assoziiert (Tabelle 4.2-1, siehe auch Studie 1). Daher ist es nötig, beide Variablen in die Analyse des Effektes von Sprachlateralisierung auf das Corpus callosum einzubeziehen. Die Gruppenunterschiede in der mediansagittalen Schnittfläche wurden daher in zwei Schritten untersucht. Zunächst wurde eine dreifaktorielle ANOVA mit den Zwischensubjektfaktoren Sprachlateralisierung (vier Stufen) und Geschlecht sowie dem messwiederholten Faktor Region (Genu,

Truncus, posteriores Drittel) durchgeführt. In einem zweiten Schritt wurde diese Analyse durch das Einfügen der kontinuierlichen Variable Händigkeit (Rohwert des Händigkeitsfragebogens) als Kovariate, auf eine Kovarianzanalyse (ANCOVA) erweitert, um mögliche konfundierende Einflüsse der Händigkeit zu kontrollieren. Von der Verwendung der Händigkeit als zusätzlichen Faktor (z. B. durch Aufteilung in Händigkeitsgruppen) wurde abgesehen, da das Fehlen von Rechtshändern (Wert größer 0 im Händigkeitsfragebogen) in der Gruppe von Probanden mit rechtsseitiger Sprachlateralisierung (siehe Tabelle 4.2-1) zu einem unvollständigen faktoriellen Auswertungsplan geführt hätte. Vergleichbar zur Analyse der Schnittfläche wurden auch die Effekte der Sprachlateralisierung auf die Diffusionsparameter (MD, sRA) in zwei Schritten durchgeführt (ANOVA und ANCOVA). Im Unterschied zu der oben beschriebenen Analyse bestand der messwiederholte Faktor Region hier lediglich aus zwei Stufen (Genu und posteriores Drittel).

Als Signifikanzniveau wurde das 5 %-Niveau verwendet. Eine Anpassung zur Korrektur des multiplen Testens wurde nicht durchgeführt, um die Teststärke ($1-\beta$) zu erhalten. Zur Evaluation der Größe von Haupt- und Interaktionseffekten wurde zusätzlich zur empirischen Wahrscheinlichkeit (p) das Effektstärkenmaß ω^2 berechnet. Für nicht signifikante Vergleiche wurde die Teststärke für eine Populationseffektgröße von $\Omega^2 = 0{,}10$ berechnet, was nach Cohen (1988; 1992) einem „mittleren Effekt“ entspricht. Die statistischen Analysen erfolgten mit dem Computerprogramm SPSS für Windows (Version 10.0.7), die Sensitivitäts- und Teststärkenberechnung mit dem Programm GPower (Version 2.0, Erdfelder et al., 1996).

4.2.4 Resultate

Für die Analyse der mediansagittalen Schnittfläche ergaben weder die ANOVA noch die ANCOVA mit der Kovariaten Händigkeit einen signifikanten Haupt- oder Interaktionseffekt mit dem Faktor Sprachlateralisierung. Die Teststärke für den Haupteffekt Lateralisierung und die Interaktion von Lateralisierung und Geschlecht betrug 0,73. Alle anderen Effekte hatten eine Teststärke > 0,87. Wie aus Studie 1 ableitbar, zeigte sich auch für die erweiterte Stichprobe eine deutliche Tendenz zu

einem Geschlechtseffekt in beiden Analysen, der auf größere Corpora callosa bei Männern verweist. Auch war der Haupteffekt Region wieder signifikant. Die Kovariate Händigkeit erreichte allerdings nicht das Signifikanzniveau. Die statistischen Kennwerte zu den berichteten Effekten finden sich im Anhang zu dieser Studie (Abschnitt 4.2.7). Gruppenmittelwerte sind in Tabelle 4.2-2 zu finden.

Table 4.2-2: Mittelwerte (± Standardabweichungen) der mediansagittalen Schnittfläche und der Diffusionsparameter des Corpus callosum aufgeführt für die vier Sprachlateralisierungsgruppen.

Lateralisierung	ausgeprägt linksseitig	moderat linksseitig	keine	moderat rechtsseitig
Schnittfläche (cm²)				
Genu	239,4 (± 57,9)	232,8 (± 38,7)	224,9 (± 29,1)	225,6 (± 23,3)
Truncus	144,6 (± 36,9)	136,1 (± 17,8)	132,7 (± 19,7)	126,3 (± 13,2)
post. Drittel	230,9 (± 53,6)	221,8 (± 31,7)	223,0 (± 33,5)	208,9 (± 26,1)
Gesamt	614,9 (± 142,2)	590,7 (± 79,1)	580,6 (± 72,3)	560,8 (± 59,8)
Diffusionsparameter				
Genu MD[a]	0,776 (± 0,046)	0,803 (± 0,044)	0,796 (± 0,035)	0,792 (± 0,033)
post. Drittel MD[a]	0,783 (± 0,046)	0,810 (± 0,042)	0,817 (± 0,041)	0,804 (± 0,026)
Genu sRA	0,661 (± 0,067)	0,650 (± 0,049)	0,646 (± 0,050)	0,646 (± 0,056)
post. Drittel sRA[b]	0,710 (± 0,063)	0,669 (± 0,048)	0,695 (± 0,049)	0,658 (± 0,030)

Anmerkung: 'MD': Mittlere Diffusion; 'sRA': skalierte Relative Anisotropie; (a) verweist auf den signifikanten Haupteffekt der Sprachlateralisierung ($F_{3,80} = 4,37$; $p < 0,01$; $\omega^2 = 0,14$), wobei die ausgeprägt linksseitig lateralisierte Gruppe deutlich die niedrigsten MD-Werte aufwies (unter Verwendung der Händigkeitswerte als Kovariate); (b) indiziert den signifikanten Post-hoc-Vergleich, der eine höhere RA im posterioren Drittel des Corpus callosum der ausgeprägt linkseitig lateralisierten Gruppe im Vergleich zu beiden moderat lateralisierten Gruppen ergab.

Die Analyse des Diffusionsparameters sRA ergab für ANOVA und ANCOVA einen Trend für eine signifikante Interaktion von Region mit Sprachlateralisierung (ANOVA: $F_{3,81} = 2,25$; $p = 0,09$; $\omega^2 = 0,08$; ANCOVA: $F_{3,80} = 2,35$; $p = 0,08$; $\omega^2 = 0,08$). In den Post-hoc-Vergleichen zeigte die ausgeprägt linkseitig lateralisierte Gruppe, im Vergleich zur moderat links- und moderat rechtsseitig lateralisierten Gruppe, eine signifikant höhere Anisotropie im posterioren Drittel nicht jedoch im Genu. Ein Haupteffekt von Sprachlateralisierung für sRA wurde nicht gefunden. Für den Parameter MD ergab sich hingegen in der ANOVA ein Trend für einen Effekt der Sprachlateralisierung ($F_{3,81} = 2,63$; $p = 0,06$; $\omega^2 = 0,09$), der bei Aufnahme der Kovariate Händigkeit signifikant wurde ($F_{3,80} = 4,37$; $p = 0,007$; $\omega^2 = 0,14$). Hierbei

hatte die Gruppe mit ausgeprägter linksseitiger Lateralisierung niedrigere MD als die drei anderen Gruppen. In Überseinstimmung mit Studie 1 zeigte sich auch hier ein Haupteffekt von Geschlecht und Region für sRA (sowohl in ANOVA als auch in ANCOVA). Interessanterweise ergab sich hier, im Gegensatz zur Studie 1, ein signifikanter Regionseffekt auch für den Parameter MD. Die statistischen Kennwerte für diese Effekte finden sich wieder im Anhang zu Studie 2 (Abschnitt 4.2.7). Der Haupteffekt Lateralisierung und die Interaktion von Lateralisierung und Geschlecht hatten eine Teststärke von 0,73, während die Teststärke aller weiteren Effekte > 0,87 war.

4.2.5 Diskussion

Vor der Diskussion der eigentlichen Ergebnisse muss die Frage beantwortet werden, ob das hier verwendete Verfahren zur Bestimmung der Sprachlateralisierung zulässig war. Hinweise hierfür lassen sich aus der bekannten Beziehung von Sprachlateralisierung und Händigkeit ableiten. Folgt man der häufig verwendeten Klassifikation der Probanden in eine von drei Lateralisierungsgruppen (links, rechts, bilateral), so führt die verwendete Methode augenscheinlich zu plausiblen Ergebnissen. Aus Tabelle 4.2-1 geht hervor, dass 34 (81,0 %) der 42 Rechtshänder (Händigkeitswerte > 0), jedoch lediglich 31 (66,0 %) der 47 Linkshänder (Händigkeitswerte < 0) eine zumindest moderate linksseitige Lateralisierung aufwiesen, während keiner der Rechts- jedoch sechs (12,8 %) der 47 Linkshänder eine rechtsseitige Lateralisierung zeigten. Auch wenn die Trennung in Rechts- und Linkshänder an dem Wert 0 des Händigkeitsfragebogens die Existenz von Probanden ohne konsistente Handpräferenz ignoriert, so sind die gefundenen Prozentwerte durchaus vergleichbar mit denen anderer Studien zur Sprachlateralisierung. Unter Verwendung von Läsionsanalysen (Bryden, 1982, 1988a), des Wada-Tests (Rasmussen und Milner, 1977; Risse et al., 1997), der funktionellen transkraniellen Doppler-Sonografie (Knecht et al., 2000a; Knecht et al., 2000b) oder der Methode der dichotischen Stimulation (Überblick siehe: Bryden, 1988a, 1988b) konnte gezeigt werden, dass etwa 80 bis 95 % aller Rechtshänder aber nur 60 bis 70 % der Linkshänder eine linkshemisphärische Sprachdominanz aufweisen. Eine atypische rechtsseitige Lateralisierung wurde bei 11 bis 19 % der Linkshänder, jedoch nur bei einem

geringen Anteil (1 bis 5 %) der Rechtshänder gefunden. Auch eine fMRT-Studie von Pujol et al. (1999), in der ein vergleichbares Wortgenerierungsparadigma zum hier verwendeten eingesetzt wurde, führte zu einer ähnlichen Verteilung von links- und rechtsseitiger Sprachlateralisierung in den Händigkeitsgruppen. Die Vergleichbarkeit der hier gefundenen Ergebnisse mit denen früherer Arbeiten unterstützt somit die Gültigkeit der hier verwendeten Methode zur Bestimmung der Sprachlateralisierung.

4.2.5.1 Sprachlateralisierung und die Makrostruktur des Corpus callosum

Wie in der Einleitung dargestellt, sind in der Literatur bisher kaum Ergebnisse zur Assoziation von Sprachlateralisierung mit Variationen im Aufbau des Corpus callosum zu finden. Da die Ergebnisse der Studien zur dichotischen Stimulation nicht eindeutig im hier intendierten Sinne interpretiert werden können, beschränken sich die verwendbaren Resultate auf Studien an Epilepsiepatienten, bei denen die Lokalisation von Sprachfunktionen mittels Wada-Test bestimmt worden ist. Die beiden bisher veröffentlichten Studien liefern allerdings widersprüchliche Ergebnisse: während bei O'Kusky et al. (1988) Patienten mit bihemisphärischer Repräsentation der Sprache das kleinste Corpus callosum aufwiesen, fanden Atkinson, Abou-Khaled, Charles und Welch (1996) die größte mediansagittale Schnittfläche in dieser Gruppe. Der Widerspruch dieser beiden Ergebnisse kann allerdings aufgehoben werden, wenn man berücksichtigt, dass lediglich ein Patient mit beidseitiger Repräsentation der Sprachfunktionen in die Studie von Atkinson et al. eingeschlossen war, der möglicherweise als „Ausreißer" betrachtet werden kann.

Aber auch die Ergebnisse von O'Kusky et al. (1988) alleine stehen zunächst im Widerspruch zu den hier gefundenen Resultaten. Weder bezogen auf die gesamte Größe (kein Haupteffekt der Lateralisierung) noch bezogen auf die Größe der Subregionen (keine Interaktion von Lateralisierung und Region) konnte ein Unterschied zwischen den Sprachlateralisierungsgruppen gefunden werden. Auch die Berücksichtigung einer möglichen Konfundierung mit Händigkeit und Geschlecht änderte das Ergebnis nicht. Beachtet man allerdings die niedrige Sensitivität der hier präsentierten Studie, können streng genommen kleine Populationseffekte ($\Omega^2 < 0{,}15$), in der Größenordnung der von O'Kusky et al. berichteten empirischen

Effekte, nicht zuverlässig ausgeschlossen werden. Allerdings ist auch die Generalisierbarkeit der Studie von O'Kusky et al. auf gesunde Probanden eingeschränkt. Zum einen kann es aufgrund einer oft schon seit frühester Kindheit bestehenden Epilepsieerkrankung zur funktionellen Reorganisation der Großhirnhemisphären kommen. So ist z. B. die Inzidenz von atypischer rechtsseitiger Lateralisierung der Sprache selbst bei rechtshändigen Patienten deutlich höher als bei gesunden Kontrollen (J. A. Springer et al., 1999). Zudem kann auch die Verwendung des Wada-Tests kritisch betrachtet werden (z. B. Klöppel und Büchel, 2005). Die in diesen Studien verwendete Kategorisierung in drei Gruppen ignoriert nicht nur den möglichen kontinuierlichen Charakter der Sprachlateralisierung (Binder et al., 1996; Knecht et al., 2002). Auch das selektive Ausschalten einer Hemisphäre während des Tests führt zu einer Vernachlässigung möglicher funktioneller Interaktionen zwischen beiden Hemisphären. Darüber hinaus kann die für den Wada-Test postulierte Beschränkung der Anästhesie auf eine Hemisphäre in Frage gestellt werden, da häufig auch Effekte für die kontralateral zur Injektion gelegene Hemisphäre (so genannter: „*cross flow*“) beobachtet werden können (Simkins-Bullock, 2000).

4.2.5.2 Sprachlateralisierung und die Mikrostruktur des Corpus callosum

Im Gegensatz zur Analyse der Makrostruktur zeigte die Analyse der Diffusionsparameter einen Effekt des Faktors Sprachlateralisierung, der allerdings erst nach der Berücksichtigung der unterschiedlichen Zusammensetzung der einzelnen Gruppen bezogen auf die Variable Händigkeit signifikant wurde. Unabhängig von der callosalen Subregion und vom Geschlecht hatten Probanden mit einer ausgeprägten linksseitigen Lateralisierung der Sprache eine niedrigere MD als die drei anderen Gruppen. Interessant wird dieser Effekt da er sich als gegenläufig zum Händigkeitseffekt erweist, der in Studie 1 aber auch hier (signifikante Kovariate Händigkeit) gefunden werden konnte. Ausgehend von dem Befund, dass Linkshänder eine niedrigere MD im Corpus callosum aufweisen als Rechtshänder, wäre für die Gruppe mit rechtsseitiger Lateralisierung die niedrigste MD zu erwarten, da diese Gruppe ausschließlich aus Linkshändern besteht (vgl. Tabelle 4.2-1). Hingegen ist auch schon ohne die Einbeziehung der Variable Händigkeit ein Trend in die entgegengesetzte Richtung zu erkennen, der schon bei

visueller Inspektion der Gruppenmittelwerte deutlich sichtbar ist (Tabelle 4.2-2). Somit kann, aufgrund der hier präsentierten Ergebnisse geschlossen werden, dass die Lateralisierung von Sprachfunktionen einen eigenständigen Effekt auf das Corpus callosum ausübt, der darüber hinaus mit einer Varianzaufklärung von 14 % als „groß“ zu bezeichnen ist (Cohen, 1992).

Zusätzlich zum Effekt auf die MD zeigte sich für das posteriore Drittel des Corpus callosum auch ein signifikanter Effekt für sRA, wobei die Anisotropie in der Gruppe ausgeprägter linksseitiger Lateralisierung höher war als in den Gruppen mit moderater linksseitiger oder rechtsseitiger Lateralisierung. Mit Referenz zum topografischen Aufbau des Corpus callosum (z. B. Abe et al., 2004; DeLacoste et al., 1985; Pandya und Seltzer, 1986 - vgl. auch Kapitel 2.1.1) erscheint dieser Effekt zunächst unerwartet, da die hier berichtete und analysierte Lateralisierung in frontalen Sprachregionen beider Hemisphären erfasst wurde, die durch das Genu und nicht durch das posteriore Drittel untereinander verbunden sind. Eine funktionelle Erklärung ist daher nur möglich, wenn man davon ausgeht, dass diese frontale Lateralisierung zu einem gewissen Grad auch für eine funktionelle Lateralisierung in temporo-parietalen Arealen indikativ ist. Die dort befindlichen sprachrezeptiven Areale besitzen ihrerseits interhemisphärische Verbindungen durch posteriore Regionen des Corpus callosum.

4.2.6 Zusammenfassung und Ausblick

Während die hier vorgestellte Arbeit keinen Zusammenhang von Sprachlateralisierung mit der Größe des Corpus callosum nachweisen konnte, zeigte sich ein deutlicher Effekt auf die Diffusionsparameter. Interpretiert man die MD als Indikator für das Vorhandensein von Diffusionsbarrieren wie Zellmembranen und Oligodendroglia (siehe auch Kapitel 3.2.4; Beaulieu, 2002; Song et al., 2005), sprechen diese Ergebnisse für das Vorhandensein von mehr dieser Barrieren in der Gruppe mit ausgeprägter linkseitiger Lateralisierung. Eine höhere Axondichte (mehr Membranmaterial pro Voxel), z. B. durch kleinere Axondurchmesser oder durch Reduktion des interzellulären Raums, aber auch eine stärkere Präsenz von Myelinmaterial, könnten mögliche mikrostrukturelle Grundlagen dieses Effektes sein.

Eine höhere Axon- und/oder Myelindichte in Verbindung mit dem Fehlen von makrostrukturellen Unterschieden ließe sich als stärkere interhemisphärische Verbindung in der am stärksten lateralisierten Gruppe interpretieren. Auch kann die erhöhte Anisotropie, die für diese Probandengruppe im posterioren Corpus callosum gefunden wurde, nicht nur für eine höhere Parallelität der Axone, sondern auch im Sinne einer verstärkten transcallosalen Verbindung interpretiert werden. Eine verstärkte Verbindung könnte funktionell wiederum als Hinweis für den Prozess der callosalen Inhibition interpretiert werden. Die Aufgabe des Corpus callosum ist hierbei möglicherweise die Hemmung der kontralateralen Hemisphäre, während die ipsilaterale an der Aufgabe arbeitet, für welche sie spezialisiert ist (z. B. Cook, 1984, 1986; Hellige, 1993). Aber ohne weitere Befunde bleiben diese Interpretationen spekulativ. So könnte beispielsweise eine höhere Dichte von Axonen auch für das Vorhandensein von mehr, jedoch kleineren und somit langsameren Axonen sprechen. Eine stärkere Lateralisierung wäre also mit einer schnelleren Übertragung assoziiert.

Zusammenfassend verweisen die gefundenen Ergebnisse auf eine Assoziation von funktioneller Lateralisierung mit dem Aufbau des Corpus callosum. Dieser Zusammenhang konnte hier exemplarisch am Beispiel der Sprachproduktion gezeigt werden. Ob sich die beobachteten Ergebnisse auch auf die Lateralisierung der rezeptiven Sprachverarbeitung oder auf andere lateralisierte Funktionen übertragen lassen, gilt es in zukünftigen Arbeiten zu klären. Auch könnte die Bedeutung der interhemisphärischen Verbindung in Abhängigkeit von intraindividuellen Variationen in der Ausprägung der Lateralisierung variieren, die z. B. durch Aufgabenschwierigkeit oder durch Schwankungen des Hormonspiegels auftreten können.

4.2.7 Anhang

Tabelle 4.2-3: Effekte der dreifaktoriellen Varianzanalyse mit der abhängigen Variable Fläche.

Effekt	F-Wert	Signifikanz (p)	Effektgröße (ω^2)	Teststärke (Ω^2=0,10; α=0,05)
Region (R)*	$F_{2,162}$ = 388,94	<0,001	0,83	-
Geschlecht (G)[T]	$F_{1,81}$ = 3,21	0,08	0,04	0,87
Lateralisierung (L)	$F_{3,81}$ = 0,18	0,91	-	0,73[a]
WW R x G	$F_{2,162}$ = 0,10	0,91	-	1,00
WW R x L	$F_{6,162}$ = 0,41	0,87	-	0,99
WW G x L	$F_{3,81}$ = 1,66	0,18	0,06	0,73
WW R x G x L	$F_{6,162}$ = 0,81	0,57	-	0,99

Anmerkung: „WW" steht für Wechselwirkung; „*" markiert Effekte, deren empirische Wahrscheinlichkeit unterhalb des Signifikanzniveaus von α = 0,05 liegt; „T" markiert Effekte, deren empirische Wahrscheinlichkeit sich dem Signifikanzniveau annähert; „a" indiziert, dass die Populationseffektgröße (Ω^2) > 0,15 sein müsste, um eine Teststärke von > 0,90 zu erhalten. Der Faktor Geschlecht bestehen aus zwei, Lateralisierung aus vier und der messwiederholte Faktor Region aus drei Stufen (Genu, Truncus, posteriores Drittel). Die empirische Effektstärke wurde für F-Werte > 1 bestimmt.

Tabelle 4.2-4: Effekte der dreifaktoriellen Kovarianzanalyse mit der abhängigen Variable Fläche.

Effekt	F-Wert	Signifikanz (p)	Effektgröße (ω^2)	Teststärke (Ω^2=0,10; α=0,05)
Region (R)*	$F_{2,160}$ = 383,28	<0,001	0,83	-
Geschlecht (G)[T]	$F_{1,80}$ = 3,54	0,06	0,04	0,87
Lateralisierung (L)	$F_{3,80}$ = 0,03	0,99	-	0,73[a]
WW R x G	$F_{2,160}$ = 0,11	0,90	-	1,00
WW R x L	$F_{6,160}$ = 0,61	0,72	-	0,99
WW G x L	$F_{3,80}$ = 1,81	0,15	0,06	0,73
WW R x G x L	$F_{6,160}$ = 0,81	0,56	-	0,99
KOV Händigkeit	$F_{1,80}$ = 1,94	0,17	0,03	0,87

Anmerkung: „WW" steht für Wechselwirkung, "KOV" für Kovariate; „*" markiert Effekte, deren empirische Wahrscheinlichkeit unterhalb des Signifikanzniveaus von α = 0,05 liegt; „T" markiert Effekte, deren empirische Wahrscheinlichkeit sich dem Signifikanzniveau annähert; „a" indiziert, dass die Populationseffektgröße (Ω^2) > 0,15 sein müsste, um eine Teststärke von > 0,90 zu gewährleisten. Der Faktor Geschlecht bestehen aus zwei, Lateralisierung aus vier und der messwiederholte Faktor Region aus drei Stufen (Genu, Truncus, posteriores Drittel). Die empirische Effektstärke wurde für F-Werte > 1 bestimmt.

Tabelle 4.2-5: Effekte der dreifaktoriellen Varianzanalyse mit der abhängigen Variablen skalierte Relative Anistotropie (sRA).

Effekt	F-Wert	Signifikanz (p)	Effektgröße (ω^2)	Teststärke (Ω^2=0,10; α=0,05)
Region (R)*	$F_{1,81}$ = 15,51	<0,001	0,16	-
Geschlecht (G)*	$F_{1,81}$ = 4,14	0,045	0,05	-
Lateralisierung (L)	$F_{3,81}$ = 1,25	0,30	0,04	0,73[a]
WW R x G	$F_{1,81}$ = 0,41	0,53	-	0,99
WW R x L[T]	$F_{3,81}$ = 2,25	0,09	0,08	0,97
WW G x L	$F_{3,81}$ = 0,49	0,69	-	0,73
WW R x G x L	$F_{3,81}$ = 0,03	1,00	-	0,97

Anmerkung: „WW" steht für Wechselwirkung; „*" markiert Effekte, deren empirische Wahrscheinlichkeit unterhalb des Signifikanzniveaus von α=0,05 liegt; „T" markiert Effekte, deren empirische Wahrscheinlichkeit sich dem Signifikanzniveau annähert; „a" zeigt an, dass Populationseffektgröße (Ω^2) > 0,15 sein müsste, um eine Teststärke von > 0,90 zu gewährleisten. Der Faktor Geschlecht bestehen aus zwei, Lateralisierung aus vier und der messwiederholte Faktor Region aus zwei Stufen (Genu und posteriores Drittel). Die empirische Effektstärke wurde für F-Werte > 1 bestimmt.

Tabelle 4.2-6: Effekte der dreifaktoriellen Kovarianzanalyse mit der abhängigen Variablen skalierte Relative Anistotropie (sRA).

Effekt	F-Wert	Signifikanz (p)	Effektgröße (ω^2)	Teststärke (Ω^2=0,10; α=0,05)
Region (R)*	$F_{1,80}$ = 13,93	<0,001	0,15	-
Geschlecht (G)[T]	$F_{1,80}$ = 3,79	0,06	0,05	0,87
Lateralisierung (L)	$F_{3,80}$ = 2,05	0,11	0,07	0,73[a]
WW R x G	$F_{1,80}$ = 0,41	0,53	-	0,99
WW R x L[T]	$F_{3,80}$ = 2,35	0,08	0,08	0,97
WW G x L	$F_{3,80}$ = 0,64	0,59	-	0,73
WW R x G x L	$F_{3,80}$ = 0,03	0,99	-	0,97
KOV Händigkeit*	$F_{1,80}$ = 5,44	0,02	0,06	-

Anmerkung: „WW" steht für Wechselwirkung, "KOV" für Kovariate; „*" markiert Effekte, deren empirische Wahrscheinlichkeit unterhalb des Signifikanzniveaus von α = 0,05 liegt; „T" markiert Effekte, deren empirische Wahrscheinlichkeit sich dem Signifikanzniveau annähert; „a" indiziert, dass die Populationseffektgröße (Ω^2) > 0,15 sein müsste, um eine Teststärke von > 0,90 zu gewährleisten. Der Faktor Geschlecht bestehen aus zwei, Lateralisierung aus vier und der messwiederholte Faktor Region aus zwei Stufen (Genu und posteriores Drittel). Die kontinuierlich Variable Händigkeit wurde als Kovariate in das Modell einbezogen. Die empirische Effektstärke wurde für F-Werte > 1 bestimmt.

Tabelle 4.2-7: Effekte der dreifaktoriellen Varianzanalyse mit der abhängigen Variablen Mittlere Diffusion (MD).

Effekt	F-Wert	Signifikanz (*p*)	Effektgröße (ω^2)	Teststärke (Ω^2=0,10; α=0,05)
Region (R)*	$F_{1,81}$ = 4,30	0,04	0,05	-
Geschlecht (G)	$F_{1,81}$ = 0,59	0,44	-	0,87
Lateralisierung (L)[T]	$F_{3,81}$ = 2,63	0,06	0,09	0,73[a]
WW R x G	$F_{1,81}$ = 0,00	1,00	-	0,99
WW R x L	$F_{3,81}$ = 0,46	0,71	-	0,97
WW G x L	$F_{3,81}$ = 0,73	0,54	-	0,73
WW R x G x L	$F_{3,81}$ = 0,31	0,82	-	0,97

Anmerkung: „WW" steht für Wechselwirkung; „*" markiert Effekte, deren empirische Wahrscheinlichkeit unterhalb des Signifikanzniveaus von α = 0,05 liegt; „T" markiert Effekte, deren empirische Wahrscheinlichkeit sich dem Signifikanzniveau annähert; „a" indiziert, dass die Populationseffektgröße (Ω^2) > 0,15 sein müsste, um eine Teststärke von > 0,90 zu gewährleisten. Der Faktor Geschlecht bestehen aus zwei, Lateralisierung aus vier und der messwiederholte Faktor Region aus zwei Stufen (Genu und posteriores Drittel). Die empirische Effektstärke wurde für F-Werte > 1 bestimmt.

Tabelle 4.3-8: Effekte der dreifaktoriellen Kovarianzanalyse mit der abhängigen Variablen Mittlere Diffusion (MD).

Effekt	F-Wert	Signifikanz (*p*)	Effektgröße (ω^2)	Teststärke (Ω^2=0,10; α=0,05)
Region (R)*	$F_{1,80}$ = 4,56	0,04	0,05	-
Geschlecht (G)	$F_{1,80}$ = 0,37	0,55	-	0,87
Lateralisierung (L)[*]	$F_{3,80}$ = 4,38	0,01	0,14	-
WW R x G	$F_{1,80}$ = 0,00	0,98	-	0,99
WW R x L	$F_{3,80}$ = 0,53	0,66	-	0,97
WW G x L	$F_{3,80}$ = 1,20	0,32	0,04	0,73
WW R x G x L	$F_{3,80}$ = 0,30	0,83	-	0,97
KOV Händigkeit*	$F_{1,80}$ = 13,36	<0,001	0,14	-

Anmerkung: „WW" steht für Wechselwirkung, "KOV" für Kovariate; „*" markiert Effekte, deren empirische Wahrscheinlichkeit unterhalb des Signifikanzniveaus von α = 0,05 liegt; Der Faktor Geschlecht bestehen aus zwei, Lateralisierung aus vier und der messwiederholte Faktor Region aus zwei Stufen (Genu und posteriores Drittel). Die kontinuierlich Variable Händigkeit wurde als Kovariate in das Modell einbezogen. Die empirische Effektstärke wurde für F-Werte > 1 bestimmt.

4.3 Studie 3: Interhemisphärische Transferzeit bei visueller Stimulation: Bedeutung struktureller Variabilität des Corpus callosum

4.3.1 Einleitung

Eine der ersten Fragen, die man sich bezüglich callosaler Variabilität stellen kann, ist die Frage nach möglichen Auswirkungen auf die interhemisphärische Übertragungszeit. Eine größere Fläche könnte z. B. das Resultat einer durchschnittlich dickeren Myelinisierung der Axone sein (Malmivuo und Plonsey, 1995), die in einer höheren Leitungsgeschwindigkeit resultieren würde. Interindividuelle Unterschiede in Makro- und Mikrostruktur des Corpus callosum könnten also einen Einfluss auf die Geschwindigkeit des interhemisphärischen Austauschs haben.

Die interhemisphärische Transferzeit lässt sich durch verschiedene Verfahren bestimmen. Experimentalpsychologisch werden hierzu am häufigsten Paradigmen verwendet, die auf visueller Stimulation basieren: das Poffenberger-Paradigma (siehe Kapitel 2.7.2.2) und die Erfassung von Peaklatenzunterschieden nach lateralisierter visueller Stimulation (Kapitel 2.7.3.3). Deutliche Unterschiede in den gemessenen mittleren Übertragungszeiten (3 bis 4 ms vs. 7,9 bis 14,8 ms) sowie niedrige Interkorrelationen (Braun et al., 1999; Hoptman, Davidson, Gudmundsson, Schreiber und Ershler, 1996; Saron und Davidson, 1989) verweisen allerdings darauf, dass beide Methoden verschiedene Prozesse abbilden. So wird argumentiert, dass die relative Insensitivität der CUD (also das Transferzeitmaß des Poffenberger-Paradigmas, Kapitel 2.7.2.2) gegenüber Manipulationen von Stimuluseigenschaften (Intensität, Dauer oder Grad der lateralisierten Darbietung) die Interpretation dieser als motorische Übertragungszeit rechtfertigt. Die VEP-basierten Messungen spiegeln hingegen visuell-sensorische Übertragungszeiten wider (Berlucchi et al., 1995; Zaidel und Iacoboni, 2003c). Jedoch liefern neuere EEG-Studien (Saron et al., 2003a;

2003b) sowie Arbeiten unter Verwendung transkranieller Elektro- (Amassian und Cracco, 1987; Cracco, Amassian, Maccabee und Cracco, 1989) oder Magnetstimulation (Cracco et al., 1989; Fitzgerald, Brown, Daskalakis, de Castella und Kulkarni, 2002; Ilmoniemi et al., 1997; Meyer, Röricht, Gräfin von Einsiedel, Kruggel und Weindl, 1995) motorische Übertragungszeiten von 7 bis 20 ms, die somit deutlich höher sind als die durchschnittlichen CUD. Diese Diskrepanz wird von einigen Autoren wiederum als Argument gegen die Validität der CUD angeführt (z. B. Saron et al., 2003a; 2003b).

Dennoch sprechen die dramatisch erhöhten CUD bei Patienten mit Agenesie oder chirurgisch durchtrenntem Corpus callosum (siehe Abschnitt 2.7.2.2) für eine Bedeutung des interhemisphärischen Transfers im Poffenberger-Paradigma. Auch neuere Veröffentlichungen von Studien an gesunden Probanden verweisen auf eine direkte Beziehung. Schulte et al. (2004; 2005) berichten von substanziellen Korrelationen zwischen der CUD und Maßen des Corpus callosum sowohl auf makro- als auch auf mikrostruktureller Ebene.

4.3.2 Fragestellung und Operationalisierung

Das Ziel der im Folgenden beschriebenen Studie war es, die Relevanz makro- und mikrostruktureller Variabilität des Corpus callosum für die interhemisphärische Transferzeit zu untersuchen. Um eine umfassende Beurteilung zu ermöglichen, wurde hierzu die interhemisphärische Transferzeit sowohl mit Hilfe des Poffenberger-Reaktionszeit-Paradigmas als auch unter Verwendung lateralisierter visuell evozierter Potenziale bestimmt. Zudem erfolgte die Vermessung des Corpus callosum für die Makrostruktur mittels anatomischer MRT und für die Mikrostruktur mittels quantitativer DTI.

4.3.3 Material und Methoden

4.3.3.1 Versuchspersonen

Die hier präsentierte Analyse basiert auf einer Gruppe von 42 männlichen Versuchspersonen im Alter zwischen 19 und 36 Jahren (Mittelwert 24,0 ± 4,9 Jahre). Alle Probanden waren Rechtshänder (erfasst mit dem EHI; Oldfield, 1971) und wurden über den E-Mail-Verteiler der Universität Trier rekrutiert. Die Stichprobe wurde auf rechtshändige Männer beschränkt, um konfundierende Effekte der Faktoren Geschlecht und Händigkeit zu vermeiden, da für beide Variablen in den Studien 1 und 2 (Kapitel 4.1 und 4.2) deutliche Effekte in Makro- und Mikrostruktur des Corpus callosum gefunden werden konnten. Von ursprünglich 51 Probanden, von denen sowohl EEG, Reaktionszeit und MRT-Daten vorhanden waren, mussten insgesamt neun aus folgenden Gründen ausgeschlossen werden: starke Artefakte im EEG (n = 1), uneindeutige Peaklokalisation (n = 3), Ausreißer (± 3 SD) bei Reaktionzeiten (n = 2) oder EEG-Peaklatenzen (n = 3).

4.3.3.2 Experimentelles Paradigma

Durchgeführt wurde das Experiment in einem abgedunkelten Raum, der bezogen auf die Sitzposition des Probanden weitgehend symmetrisch eingerichtet war. Die Stimuli wurden auf einem herkömmlichen Monitor präsentiert, der in einer kontrollierten Auge-Bildschirm-Distanz von 100 cm vor dem Probanden positioniert war. Die Steuerung des Untersuchungsablaufs erfolgte mittels der Software Presentation (Neurobehavioral Systems, Albany, CA, USA).

Das Paradigma war ein einfaches Reaktionszeitexperiment. Aufgabe der Probanden war es, den Blick auf ein im Zentrum des Bildschirms dargebotenes Fixationskreuz (+) zu richten und so schnell wie möglich auf einen lateralisiert dargebotenen visuellen Stimulus zu reagieren. Die Farbe des Kreuzes war weiß, die des Bildschirmhintergrundes grau. Der Stimulus war ein schwarzweißes Ringmuster mit einem Durchmesser von 6,8 cm (Sehwinkel: 3,8°), das während der kurzzeitigen Darbietung (52 ms) insgesamt dreimal invertierte, so dass schwarz durch weiß und

weiß durch schwarz ersetzt wurde. Dieses Vorgehen wurde gewählt, um ein deutliches Signal für die EEG-Auswertung zu erhalten. Die Stimuli wurden mit einem Abstand von 7,5 cm (Sehwinkel: 4,8°) vom Fixationskreuz horizontal verschoben, entweder im linken (LVF) oder im rechten visuellen Halbfeld (RVF) des Probanden präsentiert. Hierbei wurde die Stimulationsseite pseudorandomisiert variiert, so dass keinesfalls mehr als drei aufeinanderfolgende Präsentationen in dieselbe Gesichtsfeldhälfte erfolgten. Das Interstimulus-Intervall variierte zwischen 2500 und 3500 ms (in Schritten von 100 ms; pseudorandomisiert abgewechselt). Die Reaktionen der Probanden erfolgten mit dem Zeigefinger der linken oder der rechten Hand durch Betätigung der an der Frontseite eines USB-Gamepads (Logitech, WingMan Precision) angebrachten Tasten.

Zunächst mussten die Probanden zwei Trainingsdurchgänge mit jeweils 25 Durchgängen mit der linken bzw. mit rechten Reaktionshand absolvieren. Das eigentliche Experiment bestand schließlich aus zwölf Blöcken mit jeweils 50 Durchgängen, wobei die Reaktionshand (linke Hand [LH] vs. rechte Hand [RH]) blockweise in vorher festgelegter Folge abgewechselt wurde (AB ABBA BAAB BA; die Starthand wurde interindividuell variiert). In jedem der Blöcke erfolgte die Stimuluspräsentation in jeweils 25 Durchgängen in das LVF bzw. in das RVF. Somit bestand das Experiment aus insgesamt 600 Durchgängen, die sich gleichmäßig auf die vier Bedingungen (Reaktionshand x Stimulationsseite) verteilten. Nach der Hälfte der Blöcke wurde zudem eine Pause von ca. fünf Minuten eingefügt, die dem Probanden etwas Erholung ermöglichte. Die Pause wurde vom Untersuchungsleiter auch dazu genutzt, um die Impedanz der EEG-Elektroden zu überprüfen.

4.3.3.3 Auswertung der Reaktionszeitdaten

Die Analyse der individuellen Reaktionszeiten erfolgte ausschließlich für Reaktionen im Zeitfenster zwischen 150 ms und 750 ms nach Beginn der Stimuluspräsentation. Schnellere Reaktionen wurden als Antizipationsfehler, langsamere als Auslassungsfehler gewertet. Im Durchschnitt wurden 585,8 (SD: 19,6; Minimum: 496; Maximum: 599) der insgesamt 600 Reaktionen in die Analyse eingeschlossen. Im nächsten Schritt wurde für jede Person der Median der Reaktionszeiten für jede der vier Bedingungen berechnet. Schließlich wurde, dem klassischen Modell folgend

(Iacoboni und Zaidel, 1995; Poffenberger, 1912; Zaidel und Iacoboni, 2003a), für jede Person eine interhemisphärische Übertragungszeit (die CUD) aus den individuellen Reaktionszeitmedianwerten der vier Bedingungen bestimmt: das Mittel aus den beiden ungekreuzten Bedingungen (LVF_LH, RVF_RH) wurde vom Mittel der beiden gekreuzten Bedingungen (LVF_RH, RVF_LH) subtrahiert (deskriptive Statistik siehe Tabelle 4.3-1). Auf die Berechnung richtungsabhängiger Übertragungszeiten (von der linken zur rechten bzw. von der rechten zur linken Hemisphäre) wurde verzichtet, da es dass Paradigma, entgegen der gelegentlich zu findenden Praxis, nicht erlaubt, Stimulationsseiten- oder Reaktionshandeffekt von so genannten asymmetrischen Übertragungszeiten zu unterscheiden (vgl. Braun, Achim und Larocque, 2003).

4.3.3.4 Erfassung und Analyse der elektrophysiologischen Daten

Parallel zur oben beschriebenen Reaktionszeitmessung wurde ein EEG aufgezeichnet. Die elektrophysiologische Datenerhebung erfolgte mit gesinterten Ag/AgCl-Ringelektroden, die mittels elastischen Lycra Elektrodenkappen (Easy Cap, Falk Minow Services, Herrsching, Deutschland) auf dem Kopf der Probanden angebracht wurden. In Übereinstimmung mit dem 10/20-System (Jasper, 1958) erfolgte die Positionierung der Elektroden an folgenden Standardlokalisationen: F3, Fz, F4, C3, C4, T7, T8, P3, P4, P7, P8, O1, Oz, O2. Zusätzlich wurden Napfelektroden an beiden Ohrläppchen mittels Klemmen angebracht. Die Ableitung erfolgte online gegen eine an Cz („*common reference*“) angebrachte Elektrode. Eine auf der Stirn befestigte Elektrode diente als Erdung. Schließlich erfolgte die Aufzeichnung eines vertikalen (VEOG) bzw. horizontalen Elektrookulogramms (HEOG) mittels Elektroden über und unter dem linken Auge sowie links und rechts lateral des äußeren Kanthus der Augenhöhlen. Der Kontakt zwischen Elektrode und Haut wurde mittels abrasivem Elektrolytgel hergestellt, wobei an allen Elektrodenpositionen ein Widerstand unterhalb von 5 kΩ erreicht wurde. Die Datenerhebung erfolgte mit einem BrainAmp Vertstärker und dem BrainVision Recorder Programm (Brain Products GmbH, München, Deutschland). Die Digitalisierung wurde mit einer Abtastrate von 0,5 kHz und mit einem analogen Hoch- und Tiefpassfilter von 0,5 bzw. 70,0 Hz vollzogen.

Die Datenanalyse wurde mit dem Programm BrainVision Analyzer (Brain Products GmbH, München, Deutschland) in folgenden Schritten durchgeführt: (1) Rereferenzierung der Daten gegen das algebraische Mittel beider Ohrelektroden; (2) Inspektion der Rohdaten zur Beseitigung von Muskel- und nicht-physiologischen Artefakten; (3) digitale Filterung der Daten (Tiefpassfilter: 30,0 Hz; Steigung: 12 dB/Oktave); (4) Segmentierung („*stimulus locked*“) der kontinuierlichen Daten in Epochen mit einer Länge von 800 ms (von 100 ms vor bis 700 ms nach Stimulusbeginn) – es wurden nur Epochen mit einer korrekten Reaktion der Versuchspersonen in einem Zeitintervall von 150 bis 750 ms nach dem Stimulus in die weitere Analyse einbezogen; (5) Korrektur der Augenartefakte mittels multivariater, linearer Regression; (6) Ausgangswertkorrektur („*baseline correction*“) der Epochen, bezogen auf ein Zeitintervall von -100 ms bis Stimulusbeginn; (7) Mittelung der Epochen in Abhängigkeit von der Seite der Stimuluspräsentation. Im Mittel konnten 556,0 (Standardabweichung: 43,5; Minimum: 411; Maximum: 595) der maximal 600 Epochen in die Analyse eingeschlossen werden, wobei sich die verbleibenden Abschnitte in etwa gleich auf beide Präsentationsseiten verteilten (mittlere Anzahl: 277,1 für Stimulation des LVF und 278,9 für RVF).

Die Detektion der evozierten Potenziale erfolgte an den drei homologen Elektrodenpaaren P7/P8, P3/P4 und O1/O2. Hierzu wurden an den individuell gemittelten Epochen P100- und N160-Komponenten getrennt für beide Stimulationsseiten in einer semiautomatischen Prozedur identifiziert. Die P100-Komponente wurde als stärkste Deflektion in die positive Richtung („*Peak*“) in einem Zeitfenster von 80 bis 150 ms definiert und die N160-Komponente als stärkster Ausschlag negativer Polarität im Bereich von 130 bis 190 ms nach Stimulusbeginn (Abbildung 4.3-1). Mit der P100- und N160-Komponente wurden jene Komponenten ausgewählt, die in den weitaus meisten Studien zur Messung der interhemisphärischen Übertragungszeit verwendet wurden. Auf die zusätzliche Vermessung der in Abbildung 4.3-1 ebenfalls sichtbaren frühen negativen Komponente (die so genannte N75 oder C1) wurde verzichtet, da eine eindeutige Identifikation dieser Komponente nicht bei allen Probanden möglich war und dies mit dem Ausschluss weiterer Probanden von der Analyse verbunden gewesen wäre.

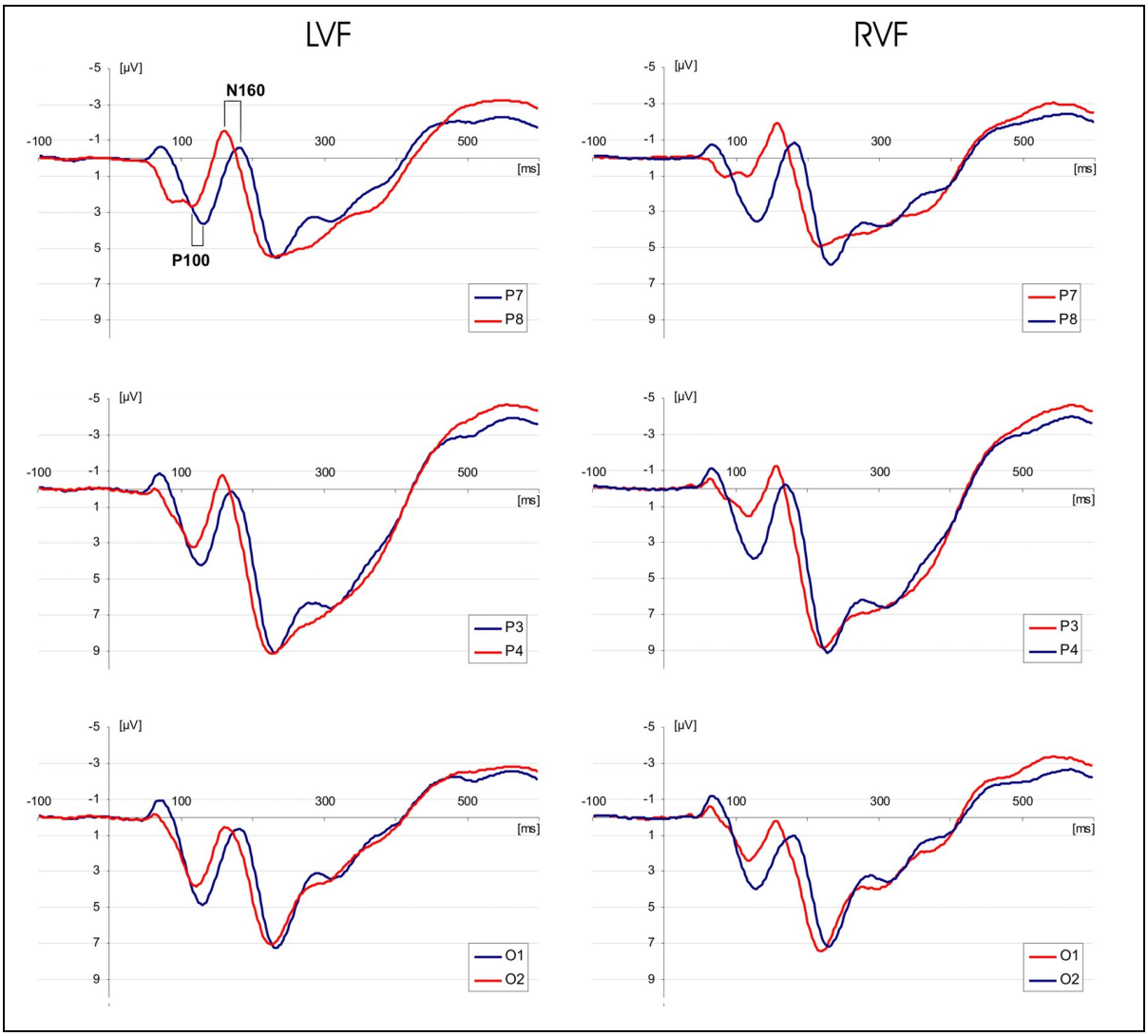

Abbildung 4.3-1: Gemittelte Epochen („*grand average*“) über alle Versuchspersonen. Die Mittelung erfolgte getrennt für Stimulation des linken (LVF; linke Spalte) und rechten visuellen Halbfeldes (RVF, rechte Spalte). Jedes Diagramm enthält den Zeitverlauf des evozierten Potenzials für zwei homologe Elektroden (von oben nach unten: P7/P8, P3/P4, O1/O2), wobei die rote Datenreihe jeweils über der direkt stimulierten und die blaue über der indirekt stimulierten Hemisphäre abgeleitet wurde. Für alle Elektrodenpositionen ist eine deutlich kürzere Latenz der P100 und N160 Komponente über der direkt stimulierten Hemisphäre erkennbar.

Die gemessenen Latenzen wurden schließlich zur Schätzung der interhemisphärischen Transferzeit verwendet. Separat für beide Komponenten und getrennt für die drei Elektrodenpaare wurden die Peaklatenzen der direkt stimulierten (z. B. linke Hemisphäre nach RVF-Stimulation) von Latenzen der indirekt stimulierten Hemisphäre (z. B. rechte Hemisphäre nach RVF-Stimulation) subtrahiert. Die zwei resultierenden Latenzdifferenzen (LD, eine für LVF- eine für RVF-Stimulation) wurden jeweils (für jedes Elektrodenpaar und jede Komponente) zur Bildung eines integrativen Maßes des Transferzeit gemittelt (deskriptive Statistik siehe Tabelle 4.3-

1). Aus den gleichen Gründen wie bei der Berechnung der CUD wurde für die weitere Analyse von der Berechnung richtungsabhängiger Übertragungszeiten abgesehen (Braun et al., 2003).

Tabelle 4.3-1: Deskriptive Statistik der Übertragungszeiten (in ms) geschätzt aus Reaktionszeit- (CUD) und EEG-Analyse (Latenzdifferenz, LD) für N = 42 Versuchspersonen.

	Mittelwert	SD	Minimum	Maximum	Anzahl negativ[a]
CUD	2,5	4,9	-7,1	13,9	13
LD P100 (P7/P8)	16,6	9,8	-9,0	43,0	1
LD P100 (P3/P4)	12,1	8,0	1,0	34,0	0
LD P100 (O1/O2)	8,1	6,3	-4,0	23,0	2
LD N160 (P7/P8)	18,9	9,1	3,0	39,0	0
LD N160 (P3/P4)	12,5	8,6	-1,0	38,0	1
LD N160 (O1/O2)	12,4	8,5	-1,0	32,0	1

Anmerkung: (a) repräsentiert die Anzahl an Versuchspersonen, die negative Übertragungszeiten in dem jeweiligen Maß aufweisen; SD steht für Standardabweichung.

4.3.3.5 Magnet-Resonanz-Tomografie

Die MRT wurde mit einem 1,5 Tesla Gyroscan Intera System (Philips Medical Systems, Best, Niederlande) durchgeführt. Das Untersuchungsprotokoll bestand aus insgesamt fünf Messsequenzen: eine initiale dreidimensionale Orientierungssequenz, zwei anatomische Planungssequenzen (eine koronar und eine sagittal orientiert; beide T_1-gewichtet), eine hoch aufgelöste anatomische Sequenz sowie eine DTI-Sequenz.

Die hoch aufgelöste anatomische Sequenz war eine T_1-gewichtete Spinecho-Sequenz (TE = 14 ms, TR = 400 ms) in sagittaler Orientierung. Sie umfasste insgesamt neun Schichten (3 mm Dicke, NSA[5]: 2), die auf Basis der Planungssequenz so orientiert wurden, dass die mittlere fünfte Schicht exakt im Interhemisphärenspalt (der Fissura longitudinalis) lag und den Mediansagittalschnitt des Corpus callosum enthielt. Zudem wurde die Aufnahme so gekippt, dass die Basislinie (die Verbindung der anterioren und posterioren Unterkante des Corpus callosum) waagerecht ausgerichtet war. Jede Schicht wurde mit einer 256 x 256 Matrix (in

[5] NSA („*number of signal average*“) gibt die Anzahl der Signalerfassungen an, die zur Erstellung eines MRT-Bildes gemittelt werden.

einem FOV von 256 x 256 mm²) aufgezeichnet und mit einer Auflösung von 1 x 1 mm² rekonstruiert (siehe Abbildung 4.3-2).

Die DTI-Messsequenz basierte auf einer diffusionsgewichteten „*Multi-shot*"-Echoplanar-Sequenz (TE = 98 ms, EPI-Faktor: 17). Zur Minimierung des Einflusses von Bewegungsartefakten wurden eine Pulstriggerung und eine Korrektur mittels Phasennavigation implementiert. Insgesamt wurden so drei Schichten (4 mm Dicke, NSA: 16) mit einer Aufnahmematrix von 96 x 94 in einem FOV von 128 x 128 mm² aufgenommen und zu einer 128 x 128 Matrix rekonstruiert, so dass eine Voxelgröße von 1 x 1 x 4 mm³ resultierte. Die mittlere Aufnahmeschicht wurde wiederum so orientiert, dass sie die optimale mediansagittale Ansicht zur Vermessung des Corpus callosum enthielt. Die Diffusionsgewichtung wurde in sechs non-kollineare Richtungen mit einem b-Faktor von 600 s/mm² durchgeführt. Zusätzlich wurde ein Referenzdatensatz (B0-Bilder; $b \approx 0$ s/mm²) aufgenommen.

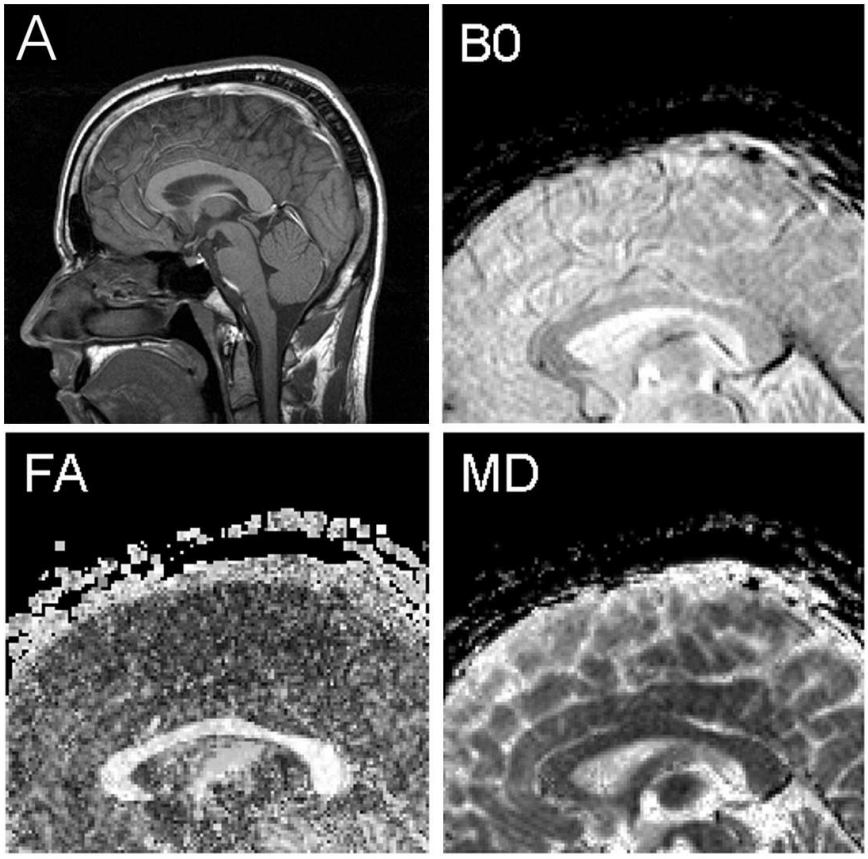

Abbildung 4.3-2: Mediansagittale Ansichten des Gehirns jeweils einer Versuchsperson für (A) die anatomische T_1-gewichtete Spinecho-Sequenz, (B0) die B0-Referenzbilder ($b \approx 0$ s/mm²) der diffusionsgewichteten „*Multi-shot*"-Echoplanar-Sequenz sowie für die beiden DTI-Parameterkarten (Fraktionale Anisotropie, FA; Mittlere Diffusion, MD).

Die Nachverarbeitung der DTI-Datensätze erfolgte anhand von Routinen ,geschrieben in MATLAB (Version 6.1, Math Works, Natick, Mass., USA), und beinhaltete für jede untersuchte Versuchsperson folgende Schritte (vgl. auch Kapitel 3.2): (1) die Berechnung der ADC-Karten durch Relativierung der sechs diffusionsgewichteten Bilder am Referenzbild, (2) die Bestimmung der sechs unabhängigen Elemente des Diffusions-Tensors für jedes Voxel des Datensatzes, (3) die Diagonalisierung des erhaltenen Tensors zur Bestimmung der drei Eigenvektoren mit den zugehörigen Eigenwerten und (4) das Erstellen der quantitativen Parameterkarten für Mittlere Diffusion (MD) und Fraktionale Anisotropie (FA). Die mediansagittale Ansicht eines Referenzdatensatzes sowie von MD- und FA-Parameterkarten derselben Person findet sich in Abbildung 4.3-2.

4.3.3.6 Vermessung des Corpus callosum

Unter Verwendung des Computer-Programms MRIcro (Version 1.38 - Rorden und Brett, 2000) wurde zunächst das Corpus callosum sowohl auf den anatomischen als auch auf den Referenzbildern der DTI-Sequenz eingezeichnet.

Für die weitere automatisierte Analyse wurden die jeweils erhaltenen Strukturen als 2D-Bilder exportiert, wobei zum Corpus callosum gehörende Pixel mit eins und nicht zugehörige Pixel mit null kodiert wurden. Die morphometrische Vermessung erfolgte mittels einer MATLAB-Routine, welche an den exportierten Bildern die Gesamtgröße der eingezeichneten Region sowie die Größe von drei Subregionen des Corpus callosum (Genu, Truncus und posteriores Drittel) automatisch bestimmte. Die Unterteilung in Subregionen erfolgte, wie in Studie 1 und 2, nach der „S*traight-line*“-Methode unter Verwendung der Basislinie (z. B. L. S. Allen et al., 1991; Witelson, 1989). Die Abgrenzung zwischen den Subregionen wurde durch Drittelung der Gesamtlänge erreicht. Zur Bestimmung der Reliabilität wurde jedes Corpus callosum von zwei unabhängigen Auswerten eingezeichnet und vermessen. Für die Gesamtstruktur und die Subregionen ergab dieses Vorgehen eine Intraklassen-Korrelation von mindestens $r_{ICC} = 0{,}95$ (zweifaktorielles Modell, „*mixed-effects*“, absolute Übereinstimmung; siehe Shrout und Fleiss, 1979).

Die Auswertung der Diffusionsparameter wurde in folgenden Schritten durchgeführt: zunächst wurden die eingezeichneten Regionen als ANALYZE-Bilder

exportiert. Um den Einfluss des Partialvolumeneffektes auf die späteren DTI-Werte zu minimieren, wurden die eingezeichneten Regionen in Anlehnung an Pfefferbaum und Sullivan (2003) durch eine automatisierte Prozedur um alle Randvoxel bereinigt. In einem nächsten Schritt wurde die erodierte Region nach dem oben beschriebenen Partitionsschema in drei Subregionen unterteilt, automatisch auf die DTI-Parameterkarten übertragen und die Mittelwerte für MD und FA bestimmt. Es sei darauf hingewiesen, dass die Drittelung in Subregionen bezogen auf die Länge der nicht erodierten Region durchgeführt wurde, so dass die Erodierung letztlich keinen Einfluss auf die gewonnene Unterteilung hatte. Zur Bestimmung der Reliabilität, wurde das Corpus callosum ein zweites Mal durch einen zweiten Auswerter eingezeichnet und ausgewertet. Für alle Regionen und Parameter zeigten sich Intraklassen-Korrelation von über r_{ICC} = 0,97 (zweifaktorielles Modell, „*mixed-effects*“, absolute Übereinstimmung).

4.3.3.7 Statistische Analyse und Hypothesen

Zur Überprüfung des Modells der behavioralen Daten (Poffenberger Paradigma) wurde eine zweifaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung auf den beiden Faktoren Präsentationsseite und Reaktionshand berechnet, wobei die gemessenen Reaktionszeiten als abhängige Variablen dienten. Den Annahmen Poffenbergers (1912, siehe auch Kapitel 2.7.2.2) folgend, sollte sich eine signifikante disordinale Interaktion ergeben, wobei jeweils mit der ungekreuzten Bedingung schnellere Reaktionszeiten einhergehen sollten.

Die statistische Analyse der elektrophysiologischen Daten erfolgte getrennt für die Peaklatenzen beider Komponenten. Es wurden somit zwei getrennte dreifaktorielle Varianzanalysen mit den messwiederholten Faktoren Stimulationsseite (LVF vs. RVF), Hemisphäre (Elektrodenposition über linker oder rechter Hemisphäre) und Lokalisation (Elektrodenposition innerhalb der Hemisphäre: P7/P8, P3/P4 oder O1/O2) berechnet. Der interessierende Effekt war hierbei die Wechselwirkung von Stimulationsseite und Hemisphäre, wobei unabhängig von der Elektrodenposition eine Interaktion vorliegen sollte: kürzere Latenzen jeweils über der direkt stimulierten Hemisphäre.

Die statistische Überprüfung der Struktur-Funktions-Zusammenhänge erfolgte durch Produkt-Moment-Korrelationen, mit welchen die Parameter der interhemisphärischen Übertragungszeit (CUD und LD) zu den makro- und mikrostrukturellen Maßen des Corpus callosum in Beziehung gesetzt wurden. Um eine faire und teststarke Testung der Korrelationen zu ermöglichen, wurde auf eine Adjustierung des Alphafehlerniveaus verzichtet (Cohen 1988, 1992): empirische Wahrscheinlichkeiten unter $p = 0{,}05$ wurden somit als signifikant gewertet. Zur Veranschaulichung wurden jedoch für signifikante Korrelationen Konfidenzintervalle (95 %; $KI_{95\%}$) bestimmt, die den möglichen Wertebereich des Populations-Korrelationskoeffizienten (ρ) eingrenzen (Smithson, 2003). Für varianzanalytische Effekte wurde zusätzlich das Effektstärkenmaß ω^2 berechnet, das den prozentualen Anteil an Varianz der abhängigen Variable angibt, der durch den jeweiligen Effekt vorhergesagt wird. Alle statistischen Analysen erfolgten mit dem Computerprogramm SPSS für Windows (Version 11.5.1), die Teststärkenberechnung mit dem Programm GPower (Version 2.0; Erdfelder, Faul und Buchner, 1996).

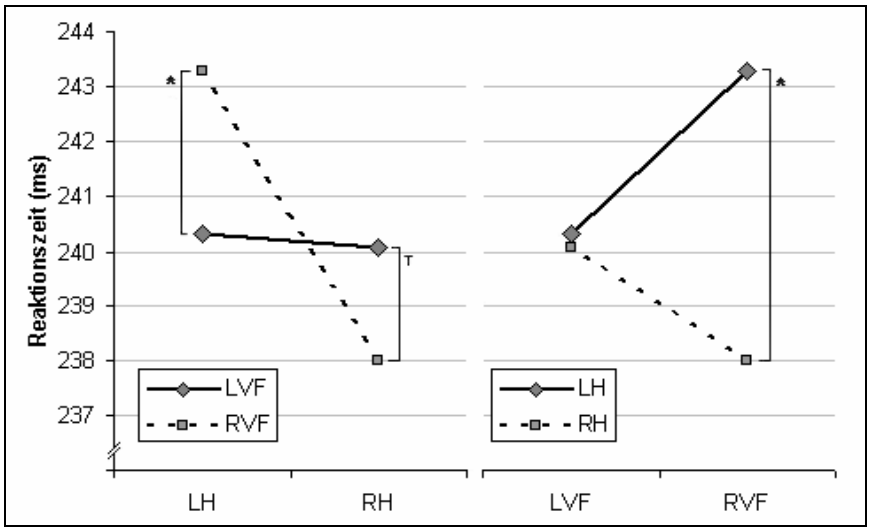

Abbildung 4.3-3: Darstellung der mittleren Reaktionszeiten in Abhängigkeit von Reaktionshand und Präsentationsseite; links: geordnet nach Reaktionshand (linke [LH] vs. rechte Hand [RH]), rechts: geordnet nach Präsentationsseite (linkes [LVF] vs. rechtes visuelles Feld [RVF]). Deutlich sichtbar ist die Interaktion beider Faktoren, die sich in einer zweifaktoriellen Varianzanalyse als signifikant erwies ($F_{1,41} = 11{,}19$; $p = 0{,}002$; $\omega^2 = 0{,}06$). „*“ indiziert einen signifikanten ($p < 0{,}05$), „T“ ($p < 0{,}10$) einen tendenziellen einfachen Haupteffekt.

4.3.4 Resultate

4.3.4.1 Reaktionszeitanalyse

Es zeigte sich ein Trend für einen Haupteffekt der Reaktionshand (LH > RH; $F_{1,41}$ = 3,50; p = 0,07; ω^2 = 0,03) sowie eine signifikante Interaktion von Reaktionshand mit Präsentationsseite ($F_{1,41}$ = 11,19; p = 0,002; ω^2 = 0,06; vgl. Abbildung 4.3-3). Die weitere Analyse des Interaktionseffektes durch Einzelvergleiche zeigte signifikant schnellere Reaktionen mit der linken Hand nach RVF- als nach LVF-Präsentation (p = 0,01) sowie einen Trend in die entgegengesetzte Richtung für Reaktionen mit der rechten Hand (p = 0,10). Zudem war die Reaktion mir der rechten Hand bei Stimulation des RVF schneller als die Reaktion mit der linken Hand (p = 0,004).

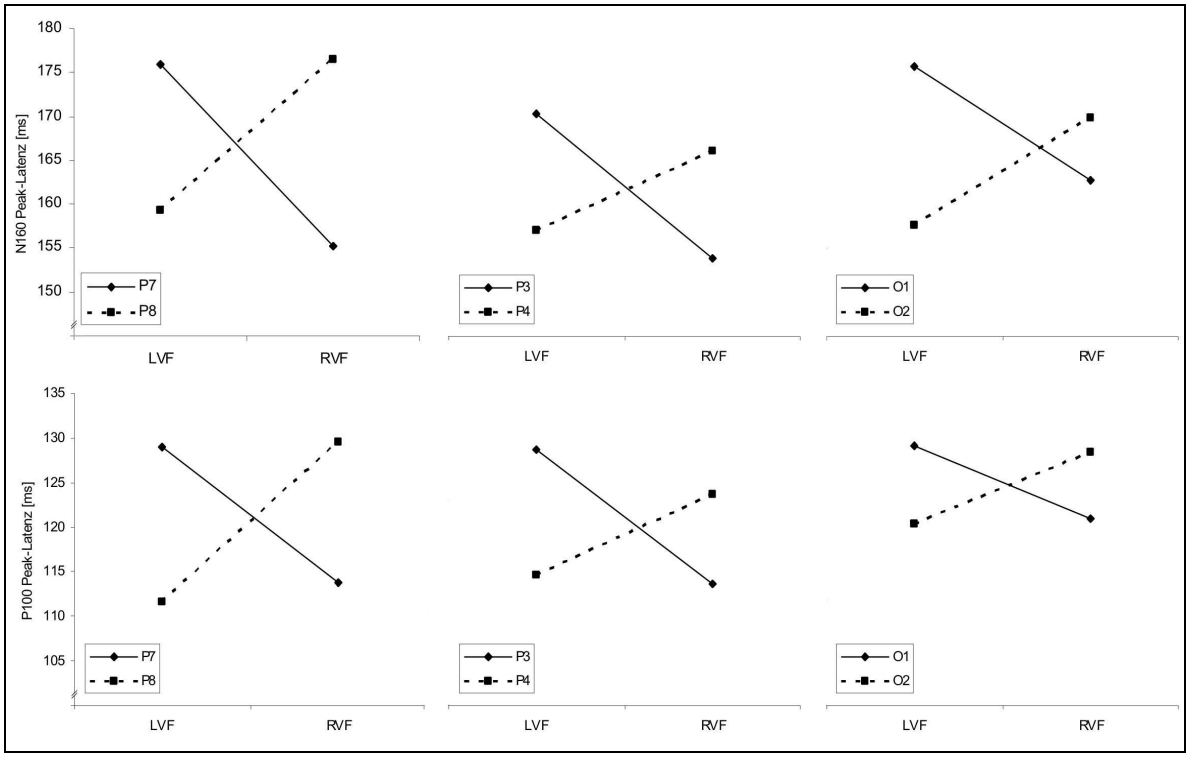

Abbildung 4.3-4: Darstellung der mittleren Peaklatenzen in Abhängigkeit von Hemisphäre (linke: P7, P3, O1; rechte: P8, P4, O2) und Präsentationsseite (linkes [LVF] vs. rechtes visuelles Feld [RVF]) getrennt nach betrachteter Komponente (N160: obere Reihe; P100: untere Reihe). Deutlich sichtbar ist die disordinale Interaktion beider Faktoren, die sich für alle drei intrahemisphärischen Lokalisationen (P7/P8, P3/P4 und O1/O2) und beide Komponenten zeigt. In allen Bedingungen sind die Peaklatenzen kontralateral zur stimulierten Seite signifikant kürzer ($p < 0,05$) als ipsilateral zu dieser.

4.3.4.2 Analyse der elektrophysiologischen Daten

Die Analyse der Peaklatenzen erbrachte für beide Komponenten eine erwartete Interaktion von Stimulationsseite mit Hemisphäre (P100: $F_{1,41} = 192{,}62$; $p < 0{,}001$; $\omega^2 = 0{,}53$; N160: $F_{1,41} = 178{,}62$; $p < 0{,}001$; $\omega^2 = 0{,}51$). Einzelvergleiche erbrachten für beide Komponenten signifikant kürzere Latenzen jeweils über der Hemisphäre kontralateral zur Stimulationsseite. Zusätzlich zeigte sich eine Interaktion zweiter Ordnung aller drei beteiligten Faktoren (P100: $F_{2,82} = 14{,}89$; $p < 0{,}001$; $\omega^2 = 0{,}05$; N160: $F_{2,82} = 15{,}28$; $p < 0{,}001$; $\omega^2 = 0{,}05$). Post hoc durchgeführte zweifaktorielle Varianzanalysen ergaben für jede Komponente an jeder der drei Lokalisationen signifikante Interaktionen von Stimulationsseite und Hemisphäre (Abbildung 4.3-4), die sich allerdings in ihrer Effektgröße unterschieden. Trotz variabler Effektgröße zeigte sich konsistent eine kürzere Peaklatenz über der kontralateralen relativ zur ipsilateralen Hemisphäre.

4.3.4.3 Korrelationen zwischen den Übertragungsmaßen und den strukturellen Parametern des Corpus callosum

Signifikante negative Korrelationen konnten nur zwischen den P100-LD an okzipitaler Elektrodenposition (O1/O2) und der MD des Corpus callosum gefunden werden. Obwohl dieser Zusammenhang auch im Genu und Truncus gefunden werden konnte, war dieser am deutlichsten im posterioren Drittel des Corpus callosum ausgeprägt ($r = -0{,}50$; $p = 0{,}001$; $KI_{95\%}$: $r = -0{,}23$ bis $r = -0{,}70$; Abbildung 4.3-5). Darüber hinaus konnten weder für Übertragungszeiten aus der Reaktionszeit- (siehe Anhang zu dieser Studie: Tabelle 4.3-6) noch aus der EEG-Analyse (siehe Anhang: Tabelle 4.3-7) substanzielle Korrelationen gefunden werden.

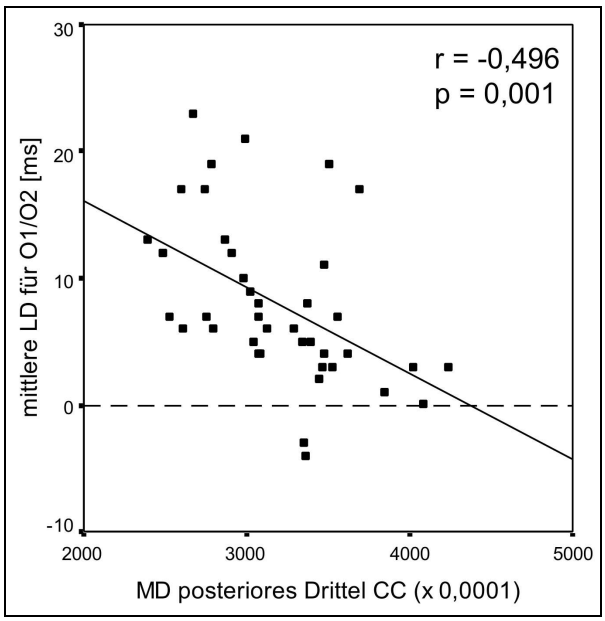

Abbildung 4.3-5: Streudiagramm zur Beziehung zwischen der Mittleren Diffusion (MD) im posterioren Drittel des Corpus callosum (CC) und der P100-Peaklatenzdifferenz gemessen am Elektrodenpaar O1/O2. Die durchgezogene Linie repräsentiert die Regressionsgerade. Das Konfidenzintervall der Korrelation ($KI_{95\%}$) reicht von $r = -0{,}23$ bis $r = -0{,}70$.

4.3.5 Diskussion

4.3.5.1 Behaviorale und elektrophysiologische Daten

Die Analyse der Reaktionszeitdaten erbrachte den vom Modell vorhergesagten Interaktionseffekt und erfüllte somit eine notwendige Voraussetzung für die weitere Analyse. Wie allerdings deutlich in Abbildung 4.3-3 erkennbar ist, bestand zusätzlich ein Trend zu einem Haupteffekt zugunsten der rechten Reaktionshand. Dieser häufig gefundene zusätzliche Effekt (Braun, 1992; Marzi et al., 1991) führte dazu, dass die ungekreuzte Bedingung nicht immer mit einer schnelleren Reaktion verbunden ist als die gekreuzte Bedingung. Vielmehr zeigte sich nach Stimulation des LVF kein substanzieller Reaktionszeitunterschied zwischen rechter und linker Hand. Da je eine der gekreuzten und ungekreuzten Bedingungen auf Reaktionen der rechten Hand und die jeweils andere auf Reaktionen der linken Hand beruht, wird die Berechnungsformel der CUD eingesetzt, um diesen Haupteffekt zu kontrollieren (Iacoboni und Zaidel, 1995; Zaidel und Iacoboni, 2003a). Mit einer berechneten CUD von 2,5 ms lag das Gruppenmittel zudem im Bereich früherer Metaanalysen (Bashore, 1981; Marzi et al., 1991), die CUD von 3 bis 4 ms finden konnten. Ebenso vergleichbar mit früheren Studien (Saron und Davidson, 1989) konnte allerdings auch eine substanzielle Anzahl an

Probanden (13 von 42) mit negativen CUD beobachtet werden. Dies verweist möglicherweise auf einen allgemein hohen Anteil von Messfehlervarianz in CUD-Daten, was im Rahmen der Normalverteilungsannahme und im Zusammenhang mit einem niedrigen Populationsmittelwert die hohe Anzahl an negativen Personenmittelwerten bedingen könnte. Diese Hypothese wird durch die in der Literatur berichtete hohe intraindividuelle Variabilität empirischer CUD-Werte unterstützt (Iacoboni und Zaidel, 2000; John, Shields, Krahn und Timney, 1987).

Für die elektrophysiologischen Daten konnte die erwartete Interaktion zwischen Präsentationsseite und Hemisphäre bestätigt werden. Für beide untersuchten Komponenten (P100 und N160) konnten an allen drei Elektrodenpositionen (P7/P8, P3/P4 und O1/O2) entsprechend niedrigere Peaklatenzen über der direkt stimulierten Hemisphäre gefunden werden. Die berechneten Latenzzeitdifferenzen bewegten sich mit 8,1 bis 18,9 ms im Bereich früherer Arbeiten (vgl. Abschnitt 2.7.3.3). Für den größten Teil der Probanden waren alle sechs berechneten Differenzwerte positiv.

4.3.5.2 Interhemisphärische Transferzeiten in Relation zum strukturellen Aufbau des Corpus callosum

Die Korrelationsanalyse erbrachte weder für die mediansagittale Schnittfläche noch für die Diffusionsparameter des Corpus callosum signifikante Zusammenhänge mit der CUD. Damit stehen die hier präsentierten Resultate im Widerspruch zu den Ergebnissen von Schulte et al. (2004, 2005). Diese Autoren berichten von signifikanten negativen Assoziationen der CUD zur Fläche des Truncus und zur Anisotropie in Genu und Splenium. Positive Korrelationen konnten hingegen zur MD in Genu und Splenium gefunden werden. Auch wenn einige methodische Unterschiede zur hier vorliegenden Arbeit bestehen (hinsichtlich Unterteilungs-schema des Corpus callosum, Stimulusmaterial und Bildgebungstechnik), so besteht die größte Differenz in der Größe und der Zusammensetzung der untersuchten Stichprobe. Die Ergebnisse von Schulte et al. stammen von einer kleinen Stichprobe (N = 13), die zudem bezüglich Alter, Geschlecht und Händigkeit sehr heterogen zusammengesetzt war.

Betrachtet man die größere Zahl an untersuchten Probanden, so sprechen die hier präsentierten Ergebnisse deutlich gegen die Existenz derart großer Zusammenhänge. Verwendet man nämlich die von Schulte et al. gefundenen empirischen Korrelationen als Schätzer der Populationseffektgröße, so stellt man fest, dass in der vorliegenden Untersuchung die Teststärke für eine Replikation ausreichend hoch gewesen wäre ($1\text{-}\beta > 0{,}95$; für $\rho = 0{,}45$ bei $\alpha = 0{,}05$ und $N = 42$). Kleinere Effekte ($\rho < 0{,}35$) sind auf der Basis der Untersuchung allerdings nicht zuverlässig auszuschließen. Zukünftige Studien müssen zudem zeigen, ob die Ergebnisse von Schulte et al. lediglich ein statistisches Artefakt darstellen oder möglicherweise auf ausgeprägtere Zusammenhänge in verschiedenen Altersgruppen oder bei Frauen zurückzuführen sind.

Auch wenn keine signifikanten Zusammenhänge zu behavioralen Maßen des interhemisphärischen Transfers gefunden werden konnten, so ergaben sich jedoch signifikante Assoziationen zu EEG-basierten Transferzeiten. Der Diffusionsparameter MD korrelierte negativ mit der LD gemessen für die P100-Komponente an der okzipitalen Elektrodenposition. Diese Beziehung war für das posteriore Drittel besonders ausgeprägt und damit in der Region des Corpus callosum am deutlichsten, die okzipitale visuelle Rindenareale des Gehirns untereinander verbindet (DeLacoste et al., 1985; Dougherty, 2005; Pandya und Seltzer, 1986; Rockland und Pandya, 1986). Da die MD-Werte der drei Subregionen substanziell miteinander korreliert sind ($r = 0{,}59$ bis $r = 0{,}75$), kann spekuliert werden, ob die gefundenen LD-MD-Assoziationen in allen drei Subregionen eine funktionelle Bedeutung besitzen. So könnte beispielsweise der mikrostrukturelle Aufbau des gesamten Corpus callosum durch einen oder mehrere gemeinsame Faktoren determiniert sein und somit in allen untersuchten Subregionen gleichermaßen z. B. zu einer schnelleren interhemisphärischen Verbindung führen. Betrachtet man die LD als Maß des visuellen Transfers und berücksichtigt zudem die funktionelle Topografie des Corpus callosum, so scheint es möglich, dass lediglich die LD-MD-Korrelation des posterioren Drittels, nicht jedoch die in Genu und Truncus, eine funktionelle Bedeutung besitzt.

Interpretiert man MD als Indikator mikrostruktureller Gewebeeigenschaften, so deuten die gefundenen Zusammenhänge auf eine direkte Relevanz von Variationen im Aufbau des Corpus callosum für den interhemisphärischen Transfer hin. Eine

relative Reduktion der MD kann dabei im Allgemeinen mit einer Zunahme von Diffusionsbarrieren, insbesondere von Axonmembranen und Myelinmaterial, in Verbindung gebracht werden (Beaulieu, 2002; siehe Abschnitt 3.2.4). Angewendet auf die berichteten negativen Korrelationen würde somit eine kürzere Transferzeit mit einer höheren MD, also mit weniger Axon- oder Myelinmaterial, assoziiert sein. Dies erscheint zunächst kontraintuitiv, da z. B. eine reduzierte Myelinisierung eigentlich auf eine reduzierte Geschwindigkeit und somit verlängerte Transferzeiten hindeuten würde. Allerdings könnten die Daten auch auf Variationen in den relativen Anteilen von Axonen mit kleinen und großen Durchmessern hindeuten. Ein größerer Anteil von schnellleitenden dicken Axonen, auf Kosten von langsamleitenden dünnen Axonen, könnte jedoch gleichzeitig in einer höheren MD und einer kürzeren durchschnittlichen Übertragungszeit resultieren (Malmivuo und Plonsey, 1995; vgl. Kapitel 2.1.2).

Weiterhin erscheint die Selektivität der Zusammenhänge einer Diskussion würdig. Obschon für die P100-LD an okzipitalen Elektroden ein deutlicher Zusammenhang mit der MD gefunden werden konnte, resultierten weder für die LD der beiden parietalen Elektrodenpaare noch für die N160-basierenden Werte signifikante Korrelationen. Berücksichtigt man die Teststärke der durchgeführten Analyse, so können zumindest größere Populationseffekte ($\rho > 0{,}35$) für diese Zusammenhänge ausgeschlossen werden. Eine alleinige oder zumindest höhere Relevanz der callosalen Variabilität für okzipitale P100-LD, kann möglicherweise mit einer höheren zeitlichen und topografischen Beziehung zur primären visuellen Informationsverarbeitung interpretiert werden. Geht man von einer interhemisphärischen P100-Peaklatenz von 8,1 ms aus, so ist der ipsilaterale „callosale“ P100-Peak bereits erreicht bevor der kontralaterale „acallosale“ N160-Peak überhaupt ausgeprägt ist. So könnte, zeitlich betrachtet, die ipsilaterale Negativierung ebenso von inter- als auch von intrahemisphärischen Verarbeitungsschritten mitbestimmt sein. Für eine größere räumliche Nähe sprechen eine Reihe von quellenanalytischen Arbeiten zu visuell evozierten Potenzialen (z. B. Di Russo et al., 2005; Gomez Gonzalez et al., 1994). Die Autoren konnten zeigen, dass Dipole, welche die N160 am besten rekonstruieren, lateraler und dorsaler im extrastriären Kortex liegen als vergleichbare Quellen der P100-Komponente.

Die Quellenanalysen zeigen allerdings auch, dass P100-Dipole zwar näher am jedoch nicht im striären (also primären visuellen) Kortex liegen (Überblick siehe DiRusso et al. 2005). Striäre Dipole finden sich hingegen für frühere visuelle Komponenten (C1 oder N75). Somit ist die P100 zeitlich und räumlich wohl keine Komponente der primären visuellen Verarbeitung. Geht man davon aus, dass transcallosale Verbindungen der primären visuellen Rindenareale auf die kortikale Repräsentation der vertikalen Mittellinie beschränkt sind (Innocenti und Bressoud, 2003; Pandya und Seltzer, 1986), so könnte die extrastriäre P100 die erste mögliche Komponente darstellen, die überhaupt transferiert werden kann. Betrachtet man allerdings Abbildung 4.3-1, so kann festgestellt werden, dass die frühere Komponente C1, zumindest über alle Versuchspersonen gemittelt, durchaus über beiden Hemisphären zu finden ist, auch wenn diese im individuellen VEP nicht immer eindeutig zu identifizieren war (vgl. Abschnitt 4.3.3.4). Das bilaterale Auftreten muss allerdings nicht unbedingt ein Effekt callosaler Übertragung sein. Alternativ könnte auch die Ausrichtung eines unilateralen C1-Dipols zur bilateralen Präsenz der Komponente beitragen. Die hohe zeitliche Nähe der Gipfel unterstützt diese Hypothese.

4.3.6 Zusammenfassung und Ausblick

Die hier dargestellte und diskutierte Analyse verweist deutlich auf die Möglichkeit, funktionell relevante mikrostrukturelle Variabilitäten im Aufbau des Corpus callosum mit DTI zu erfassen. Eine höhere MD, möglicherweise als Indikator für die Präsenz einer größeren Anzahl von dicken, schnellleitenden Axonen, ging mit einer niedrigeren gemessenen Übertragungszeit einher. Makrostrukturelle Maße des Corpus callosum haben sich, wie in Studie 2, wiederum als weniger aussagekräftig erwiesen. Ein möglicher Grund hierfür könnte in einer höheren Empfindlichkeit des mikrostrukturellen Aufbaus für ontogenetische Anpassungen liegen (Pfefferbaum, Sullivan und Carmelli, 2001, vgl. Abschnitt 2.2.1). Zukünftige Studien könnten vor allem von alternativen Ansätzen zur Gewinnung der Übertragungszeiten aus den EEG-Daten profitieren (siehe z. B. Saron et al., 2003a; Saron et al., 2003b; Stančák et al., 2002a). Auch gilt es zu klären, inwieweit sich die Peaks, als Maximum der Aktivität, als Indikatoren eignen. Zeitlich beginnt die Verarbeitung und somit vielleicht

auch der interhemisphärische Transfer sicherlich bereits mit dem Potenzialanstieg (Saint-Amour, Saron, Schroeder und Foxe, 2005).

4.3.7 Anhang

Tabelle 4.3-6: Produkt-Moment-Korrelationen zwischen Parametern des Corpus callosum (CC) und Transferzeitmaßen aus dem Reaktionszeitexperiment nach Poffenberger (1912)

	Fläche	Mittlere Diffusion (MD)	Fraktionale Anisotropie (FA)
Genu	-0,01	0,15	-0,24
Truncus	0,10	-0,09	-0,17
post. Drittel	0,09	0,02	-0,10
gesamt CC	0,06	0,06	-0,21

Anmerkung: Keine empirische Korrelation hatte eine empirische Wahrscheinlichkeit von $p < 0{,}10$.

Tabelle 4.3-7: Produkt-Moment-Korrelationen zwischen Parametern des Corpus callosum (CC) und Maßen des interhemisphärischen Transfers aus der EEG-Datenanalyse (in Abhängigkeit von Elektrodenposition und EEG-Komponente)

	O1/O2		P3/P4		P7/P8	
	P100	N160	P100	N160	P100	N160
Fläche						
Genu	0,04	0,00	-0,02	0,00	-0,05	-0,06
Truncus	-0,04	-0,04	-0,20	0,13	-0,08	-0,05
post. Drittel	0,09	-0,08	-0,08	-0,15	-0,07	-0,21
gesamt CC	0,04	-0,04	-0,09	-0,10	-0,07	-0,12
Mittlere Diffusion						
Genu	-0,36*	-0,16	-0,24	-0,16	-0,25	$-0{,}28^{T}$
Truncus	-0,33*	-0,02	-0,16	-0,12	$-0{,}28^{T}$	$-0{,}30^{T}$
post. Drittel	-0,50**	0,04	-0,19	0,01	-0,17	-0,13
gesamt CC	-0,47**	-0,05	-0,22	-0,10	-0,24	-0,25
Fraktionale Anisotropie						
Genu	0,02	-0,07	0,08	0,12	0,01	0,03
Truncus	0,07	-0,14	-0,04	0,10	-0,12	-0,17
post. Drittel	0,09	-0,09	0,04	0,10	-0,01	-0,02
gesamt CC	0,07	-0,11	0,05	0,12	-0,03	-0,04

Anmerkung: $^{**}p < 0{,}01$; $^{*}p < 0{,}05$; $^{T}p < 0{,}10$ – Das 95 % Konfidenzintervall für die kleinste signifikante empirische Korrelation von $r = -0{,}33$ umschließt den Bereich $-0{,}03 < \rho < -0{,}58$; das für die größte Korrelation $r = 0{,}50$ den Bereich $-0{,}23 < \rho < -0{,}70$.

4.4 Studie 4: Interhemisphärischer Transfer akustischer Informationen und die strukturelle Variabilität des Corpus callosum

Auszüge der folgenden Analyse sind zur Veröffentlichung von der Zeitschrift *Neuropsychology* angenommen (Westerhausen et al., in press)

4.4.1 Einleitung

Das experimentalpsychologische Prinzip der lateralisierten Reizdarbietung zur selektiven Stimulation einer Hemisphäre ist nicht auf die akustische Sinnesmodalität übertragbar. Vielmehr projizieren die Hörbahnen sowohl zur kontralateralen als auch zu ipsilateralen Großhirnrinde (Brodal, 1981; Kretschmann und Weinrich, 1991), so dass lateralisiert monoaural präsentierte Reize grundsätzlich in beide Hemisphären gelangen. Folglich kann die monoaurale Stimulation nicht zur Bestimmung von interhemisphärischen Übertragungsprozessen verwendet werden (Iacoboni und Zaidel, 1999).

Es kann jedoch angenommen werden, dass die dichotische Präsentation leicht divergierender Stimuli eine selektive kontralaterale Stimulation ermöglicht (Wexler, 1988). Folgt man der weit verbreiteten Interpretation, so führt diese zu einer funktionellen Unterdrückung der ipsilateralen Bahnen auf subkortikaler Ebene (Hugdahl, 1995, 2003b; Kimura, 1967; Sparks und Geschwind, 1968). Nimmt man ferner an, dass nur eine der Hemisphären (z. B. für verbale Aufgaben die linke Hemisphäre) die relevanten Merkmale der präsentierten Reize verarbeiten kann, so ermöglicht die dichotische Reizdarbietung die Evaluation transcallosaler Übertragungsprozesse (vgl. Kapitel 2.2.7.2.3 und 2.2.7.2.4): das klassische Paradigma der dichotischen Stimulation ermöglicht die Beurteilung der Übertragungsgüte (Bryden, 1988b; Hugdahl, 1995, 2003a, 2003b), während der

dichotische Monitoringtest zur Messung der Übertragungsgeschwindigkeit eingesetzt werden kann (Jäncke, 2002; Jäncke und Steinmetz, 1994).

4.4.2 Fragestellung und Operationalisierung

Ziel der hier präsentierten Studie war es, die Bedeutung callosaler Variabilität für den Austausch von akustischer Information zwischen den Hemisphären zu untersuchen. Hierzu wurde der Informationstransfer für verbale Reize mittels einer Kombination aus klassischer dichotischer Stimulation und einem dichotischen Monitoringtest hinsichtlich Qualität und Geschwindigkeit erfasst. Dem allgemeinen Ansatz der Dissertation folgend, wurde zudem das Corpus callosum mittels einer Kombination aus morphologischer Bildgebung und DTI sowohl makro- als auch mikrostrukturell vermessen.

4.4.3 Material und Methoden

4.4.3.1 Versuchspersonen

Die in diese Analyse einbezogene Probandengruppe bestand aus 40 männlichen Versuchspersonen im Alter zwischen 19 und 36 Jahren (Mittelwert 23,7 ± 4,1 Jahre). Alle Probanden waren Rechtshänder (erfasst mit dem EHI; Oldfield, 1971). Die Probanden entstammen derselben Stichprobe wie auch die Probanden aus Studie 3. Allerdings wurde hier besonderer Wert auf Hörtauglichkeit gelegt. So durchlief jeder Proband eine audiometrische Untersuchung, in der getrennt für beide Ohren die individuelle Hörschwelle für Töne verschiedener Frequenzen (250, 500, 1000, 2000, 3000 Hz) bestimmt wurde (Audiometer: AudioMaster PA 444, Hortmann, Neckartenzlingen, Deutschland). Probanden, die für mindestens einen der fünf Frequenzebereiche eine Hörschwelle höher als 15 dB oder eine interaurale Hörschwellendifferenz größer als 10 dB aufwiesen, wurden von der nachfolgenden Analyse ausgeschlossen. Zudem wurden von den 46 Probanden, die diese Kriterien erfüllten, sechs weitere ausgeschlossen, die keinen Rechtsohrvorteil in der

Bedingung ohne Aufmerksamkeitslenkung des „*Bergen Dichotic Listening*“-Paradigmas (BDL, Hugdahl, 1995; Hugdahl, 2003b; Hugdahl und Andersson, 1986, siehe Abschnitt 4.4.3.2) hatten. Dieses Vorgehen wurde gewählt, um für die verbleibenden Probanden die Wahrscheinlichkeit einer linkshemisphärischen Sprachdominanz zu erhöhen und damit die Interpretation der Ergebnisse zu sichern.

4.4.3.2 Paradigmen der dichotischen Stimulation

Das Stimulusmaterial bildeten Konsonant-Vokal-Silben, die aus den stimmlosen und stimmhaften Verschlusslauten /*b*/, /*d*/, /*g*/, /*p*/, /*t*/, /*k*/ sowie dem Vokal /*a*/ gebildet waren. Gesprochen wurden die Silben von einer männlichen Stimme mit konstanter Lautstärke und Intonation (Dauer: ca. 350 ms). Die sechs Silben wurden schließlich zu Silbenpaaren (z. B. /*ba*/-/*da*/ oder /*ba*/-/*ga*/) zusammengestellt, wobei alle 36 möglichen Kombinationen, eingeschlossen der homonymen Paare (z. B. /*ba*/-/*ba*/), realisiert wurden. Die zeitliche Synchronisation der Silben erfolgte hierbei bezogen auf das Einsetzen des Konsonanten.

Das beschriebene Stimulusmaterial wurde in zwei unterschiedlichen experimentellen Paradigmen eingesetzt: einem Standardverfahren der dichotischen Stimulation sowie einem dichotischen Monitoringtest. Die Stimulusdarbietung erfolgte in beiden Verfahren mittels Kopfhörer und wurde mit der Software Presentation (Neurobehavioral Systems, Albany, CA, USA) gesteuert.

4.4.3.2.1 Bergen Dichotic Listening

Die auditorische Asymmetrie wurde mit dem standardisierten Bergen Dichotic Listening (BDL) Paradigma (Hugdahl, 1995, 2003b; Hugdahl und Andersson, 1986) erfasst. Dieser Test bestand aus drei Durchgängen, in denen jeweils alle 36 Stimuluspaare in unterschiedlicher Reihenfolge präsentiert wurden. Zudem wurde jeder der drei Durchgänge mit einer von drei unterschiedlichen Instruktionen durchgeführt, welche die Aufmerksamkeitslenkung der Probanden kontrollierten. In der ersten Bedingung fand keine Aufmerksamkeitslenkung statt („*non-forced*“; NF). Hier war es Aufgabe der Probanden die Silbe zu benennen, die sie hörten. Für den

Fall, dass beide präsentierten Silben erkannt wurden, waren die Probanden instruiert, nur diejenige Silbe zu wiederholen die als erstes wahrgenommen wurde oder am deutlichsten erschien. In den beiden folgenden Durchgängen sollten die Probanden ihre Aufmerksamkeit lediglich auf das linke („*forced left*"; FL) bzw. auf das rechte Ohr („*forced right*"; FR) richten und ausschließlich die dort gehörten Silben wiedergeben. Die Reihenfolge der Durchgänge mit Aufmerksamkeitslenkung wurde dabei interindividuell abgewechselt, so dass eine Hälfte der Probanden zunächst die FL- und die andere Hälfte zunächst die FR-Bedingung durchführten. Die Aufzeichnung der Antworten erfolgte durch Anstreichen der genannten Silben auf einem hierfür konzipierten Auswertungsbogen, der mit dem BDL-Manual bereitgestellt wird.

Für alle drei Bedingungen basierte die weitere Auswertung auf den 30 dichotischen Paaren, wobei, jeweils getrennt für das linke (LO%) und rechte Ohr (RO%), der Prozentsatz der richtig erkannten Silben bestimmt wurde. Für die NF-Bedingung wurde zudem ein Lateralitätsindex gebildet, der die Prozentdifferenz beider Ohren nach folgender Formel bestimmt: LAT = 100 * (RO% - LO%) / (RO%+LO%). Positive Werte indizieren somit einen Rechtsohrvorteil, negative einen Vorteil des linken Ohres. Der LAT-Index wurde lediglich für die NF-Bedingung berechnet, da es nur Sinn macht einen solchen Index zu bilden, wenn die Aufmerksamkeit gleichermaßen auf beide Ohren gerichtet ist. Um hingegen den spezifischen Effekt der Aufmerksamkeitslenkung zu parametrisieren, wurde für FL- und FR-Bedingung, in Anlehnung an Reinvang et al. (1994), die aufmerksamkeitsassoziierte Zunahme (linkes Ohr: zLO; rechtes Ohr: zRO) der richtigen Antworten gegenüber der NF-Bedingung bestimmt (z. B.: zLO = 100 * [FL_LO% - NF_LO%] / NF_LO%). Der gleichen Logik folgend, wurde die relative prozentuale Reduktion der richtigen Antworten (linkes Ohr: rLO; rechtes Ohr: rRO) durch die Aufmerksamkeitslenkung auf das jeweils andere Ohr berechnet (z. B.: rLO = 100 * [NF_LO% - FR_LO%] / NF_LO%). Höhere im Vergleich zu niedrigeren rLO- oder rRO-Werte stehen hier für eine stärkere Reduktion der richtigen Antworten.

4.4.3.2.2 Dichotischer Monitoringtest

Der hier eingesetzte dichotische Monitoringtest (DMT) basierte auf einem vergleichbaren Verfahren beschrieben von Jäncke (1992; 2002; Jäncke et al., 1992). Aufgabe der Probanden war es hier, auf dichotisch dargebotene Silben zu achten, aber nur dann mit einem Tastendruck zu reagieren, wenn sie eine vorher festgelegte Silbe erkannten, egal ob sie auf dem linken oder rechten Ohr dargeboten worden war. Ein Vorexperiment an zehn Probanden hatte gezeigt, dass für das hier verwendete Stimulusmaterial die Silbe /*ka*/ die höchste Detektionsrate aufwies. Um eine hohe Trefferrate zu ermöglichen wurde daher, im Gegensatz zu den Untersuchungen von Jäncke (1992, 2002; hier wurde /*ta*/ vorgeschlagen), die Silbe /*ka*/ als Zielsilbe definiert.

Zur weiteren Erhöhung der Trefferrate wurde, vor Beginn des eigentlichen Experiments, von allen Teilnehmern eine Trainingsphase absolviert. Hier mussten die Probanden insgesamt 240 Stimuluspaare bearbeiten, wobei in jeweils 40 Durchgängen die Zielsilbe auf das rechte bzw. auf das linke Ohr dargeboten wurde. Aufgabe der Probanden war es, bei Erkennen des Zielreizes die Antworttaste zu betätigen. Unmittelbar nach jedem Durchgang erhielten die Probanden eine Rückmeldung, ob sie richtig gedrückt hatten, falsch geantwortete hatten (Reaktion ohne Zielreiz; falscher Alarm) oder eine Reaktion ausgelassen hatten (Auslassung).

Das eigentliche Experiment bestand schließlich aus 14 Durchgängen à 30 Stimuluspaaren (pseudorandomisiert ausgewählt aus den 30 dichotischen Paaren), so dass pro Person insgesamt 420 Silbenpaare bearbeiten wurden. Ein Drittel der Paarpräsentationen enthielt die Zielsilbe, die bei 70 Durchgängen auf dem rechten und bei weiteren 70 auf dem linken Ohr präsentiert wurde. Die Wahrscheinlichkeit der Präsentation des Zielstimulus betrug somit pro Durchgang für jedes Ohr 0,167. Das Interstimulusintervall wurde zwischen 2500 und 3500 ms variiert. Die Reaktion erfolgte mit dem Zeigefinger auf den an der Vorderseite angebrachten Tasten eines Logitech WingMan Precision USB-Gamepads. Die Reaktionshand wurde zwischen den Durchgängen in vorher festgelegten Folge (ABA BBA BAA BBA BA) abgewechselt. Somit entfielen auf jede der vier möglichen Bedingungen, die sich aus der Kreuzung von Reizlokalisation und Antworthand ergeben, 35 Durchgänge mit Zielreizpräsentation.

Die Probanden wurden instruiert so schnell und korrekt wie möglich zu reagieren und dabei auf beide Ohren gleichermaßen zu achten. Für jeden Probanden wurde die Medianreaktionszeit berechnet und die Trefferraten wurden erfasst, wobei nur Reaktionen in einem Antwortfenster von 150 bis 1200 ms nach Stimulusbeginn gewertet wurden. In Abhängigkeit vom Auftreten des Zielreizes und der Reaktionshand ergaben sich vier experimentelle Bedingungen: Präsentation des Zielreizes auf das rechte Ohr, mit Reaktion der linken (RO_LH) bzw. rechten Hand (RO_RH) sowie Darbietung auf das linke Ohr, wiederum mit Reaktion der linken (LO_LH) oder rechten Hand (LO_RH). Die deskriptive Statistik der Trefferzahlen und Reaktionszeiten für die vier Bedingungen sind in Tabelle 4.4-1 zusammengefasst.

Tabelle 4.4-1: Die mittleren Trefferzahlen und Reaktionszeiten des Dichotischen Monitoringtests (DMT) für die N = 40 untersuchten Versuchspersonen.

		Trefferzahl (max. 35)		Reaktionszeit (ms)	
Zielreiz	Reaktion	Mittelwert	SD	Mittelwert[a]	SD
LO	LH	24,3	2,8	534,3	127,1
	RH	24,9	3,1	526,2	119,4
RO	LH	29,0	2,6	491,2	107,2
	RH	29,7	2,9	486,5	99,9

Anmerkung: LO und RO stehen für linkes bzw. rechtes Ohr; LH und RH stehen für linke bzw. rechte Hand. (a) Gruppenmittelwert und -standardabweichung (SD) der individuellen Medianreaktionszeiten. Auf deskriptiver Ebene ist sowohl für die Trefferzahl als auch für die Reaktionszeit ein deutlicher Rechtsohrvorteil zu erkennen.

Dem Modell von Jäncke und Steinmetz (1994) folgend, wurden vier Maße der interhemisphärischen Transferzeit durch die Berechnung von Reaktionszeitdifferenzen bestimmt:

(1) auditorischer Transfer 1: IHTT_A1 = LO_RH - RO_RH;

(2) auditorischer Transfer 2: IHTT_A2 = LO_LH - RO_ LH;

(3) motorischer Transfer 1: IHTT_M1 = RO_LH - RO_RH;

(4) motorischer Transfer 2: IHTT_M2 = LO_LH - LO_RH.

Als Mittelwert aus Formel (1) und (2) bzw. (3) und (4) lassen sich integrierte Maße für den auditorischen (IHTT_A) bzw. den motorischen Transfer (IHTT_M) bestimmen. Tabelle 4.4-2 enthält die resultierenden Maße für die hier dargestellte Untersuchung. Trotz hoher Streubreiten und Standardabweichungen sowie substanziellen Anteilen der Stichprobe mit negativen Werten, wurden die erhaltenen Maße (IHTT_A, IHTT_M) für die weitere Analyse verwendet. Eine kritische Beurteilung der Qualität der Datenbasis findet sich in der Diskussion (Abschnitt 4.4.5.4).

Tabelle 4.4-2: Die deskriptive Statistik für die berechneten akustischen (IHTT_A) und motorischen (IHTT_M) Transferzeiten im DMT.

	Min	Max	Positiv (%)[a]	Mittelwert	SD
IHTT_A1	-92,7	257,4	67,50	39,7	62,6
IHTT_A2	-91,9	348,9	77,50	43,1	75,3
IHTT_A	-75,1	303,2	80,00	41,4	64,0
IHTT_M1	-64,4	99,9	50,00	4,7	37,2
IHTT_M2	-75,5	107,7	50,00	8,1	47,7
IHTT_M	-57,1	85,5	60,00	6,4	33,7

Anmerkung: (a) der angegebene Wert steht für den Anteil der Versuchspersonen mit einer Transferzeit mit positiven Vorzeichen; Minimum (Min), Maximum (Max), Mittelwert und Standardabeichung (SD) der Transferzeiten sind in ms angegeben.

Tabelle 4.4-3: Die Guppenmittelwerte von mediansagittaler Schnittfläche, Mittlerer Diffusion (MD) und Fraktionaler Anisotropie (FA) des gesamten Corpus callosum (CC) und seiner drei Subregionen für die N = 40 Versuchspersonen.

	Gesamtes CC	Genu	Truncus	Post. Drittel
Fläche (mm²)	652,6	254,0	150,7	247,9
	(84,3)[a]	(37,7)	(19,9)	(34,8)
MD	0,314	0,315	0,301	0,320
	(0,033)	(±0,038)	(0,035)	(0,038)
FA	0,870	0,866	0,863	0,877
	(0,035)	(±0,039)	(0,051)	(0,041)

Anmerkung: (a) Die Werte in Klammen geben die Standardabweichung der Gruppenmittelwerte an.

4.4.3.3 Magnet-Resonanz-Tomografie und Vermessung des Corpus callosum

In der hier beschriebenen Studie wurde auf MRT-Daten aus der zuvor beschriebenen Studie (Studie 3, Kapitel 4.3) zurückgegriffen. Für eine Beschreibung der durchgeführten MRT-Sequenzen und Auswertungsschritte sei daher auf die entsprechenden Abschnitte des vorhergehenden Kapitels verwiesen (Kapitel 4.3.3.5 und 4.3.3.6). Es wurden somit folgende Maße des Corpus callosum verwendet: die mediansagittale Schnittfläche, die Mittlere Diffusion (MD) und die Fraktionale Anisotropie (FA) des gesamten Corpus callosum sowie für die drei Subregionen (Genu, Truncus und posteriores Drittel). Die Gruppenmittelwerte dieser Parameter für die hier untersuchte Stichprobe finden sich in Tabelle 4.4-3.

4.4.3.4 Statistische Auswertung

Zur Überprüfung der Voraussetzungen wurden die individuellen Daten des BDL mit einer zweifaktoriellen ANOVA mit Messwiederholung auf den beiden Faktoren Instruktion (NF-, FR- und FL- Bedingung) und Präsentationsseite (rechtes vs. linkes Ohr) analysiert. Der Prozentsatz der erkannten Silben diente als abhängige Variable. Zudem wurden die Reaktionszeiten des DMT mit einer zweifaktoriellen Varianzanalyse ausgewertet. Die beiden zweistufigen Faktoren, Präsentationsseite (rechtes vs. linkes Ohr) und Reaktionshand (rechte vs. linke Hand) waren ebenfalls messwiederholt. Paarweise Post-hoc-Vergleiche wurden für beide Analysen gegebenenfalls mittels t-Tests durchgeführt. Das Maß ω^2 wurde zur Veranschaulichung der Effektgröße für alle Haupt- und Interaktionseffekte berechnet.

Die statistische Analyse der Struktur-Funktions-Beziehung erfolgte mittels Produkt-Moment-Korrelationen, mit denen BDL- und DMT-Verhaltensmaße zur mediansagittalen Schnittfläche und den Diffusionsparametern (MD und FA) des Corpus callosum (gesamte Struktur sowie die drei Subregionen: Genu, Truncus und posteriores Drittel) in Beziehung gesetzt wurden. Als Parameter des BDL wurde der Prozentsatz der richtig wiedergegebenen Rechts- und Linksohrsilben (RO%, LO%) für alle drei Aufmerksamkeitsbedingungen (NF-, FR- und FL-Bedingung), die auditorische Asymmetrie (LAT) für die NF-Bedingung sowie die Maße der relativen

aufmerksamkeitsassoziierten Zu- (zLO, zRO) bzw. Abnahme (rRO) der Erkennensleistung in die Analyse einbezogen. Der Parameter rLO wurde aufgrund einer fehlenden Reduktion der LO% in der FR-Bedingung ausgeschlossen (vgl. Abschnitt 4.4.4.1). Als Parameter des DMT gingen lediglich die integrierten Maße für den auditorischen (IHTT_A) und den motorischen Transfer (IHTT_M) in die statistische Auswertung ein.

Trotz der hohen Anzahl an Tests wurde das Signifikanzniveau auf jeweils 5 % gesetzt. Von einer Adjustierung für multiples Testen wurde abgesehen, da sonst eine faire Überprüfung mit ausreichender Teststärke nur unter Aufwendung einer großen Anzahl von Versuchspersonen möglich gewesen wäre (vgl. Cohen, 1988, 1992). Zur Veranschaulichung wurden für signifikante Assoziationen, neben den empirischen Wahrscheinlichkeiten, auch Konfidenzintervalle (95 %; $KI_{95\%}$) berechnet, um den möglichen Wertebereich des Korrelationskoeffizienten (ρ) für die Population abzuschätzen (Smithson, 2003). Die statistischen Analysen erfolgten mit dem Computerprogramm SPSS für Windows (Version 11.5.1), die Teststärkenberechnung mit dem Programm GPower (Version 2.0; Erdfelder, Faul und Buchner, 1996).

4.4.4 Resultate

4.4.4.1 Bergen Dichotic Listening

Die Analyse erbrachte einen signifikanten Haupteffekt des Faktors Instruktion ($F_{2,78} = 8{,}92$; $p < 0{,}001$; $\omega^2 = 0{,}12$), wobei FR- und FL-Bedingung jeweils zu einer höheren Anzahl korrekt erkannter Silben führte als die NF-Bedingung. Zudem zeigte sich neben einem Haupteffekt Präsentationsseite ($F_{1,39} = 62{,}59$; $p < 0{,}001$; $\omega^2 = 0{,}43$; gesamt RO% > gesamt LO%) auch eine Wechselwirkung beider Faktoren ($F_{2,78} = 31{,}72$; $p < 0{,}001$; $\omega^2 = 0{,}20$; vgl. Abbildung 4.4-1).

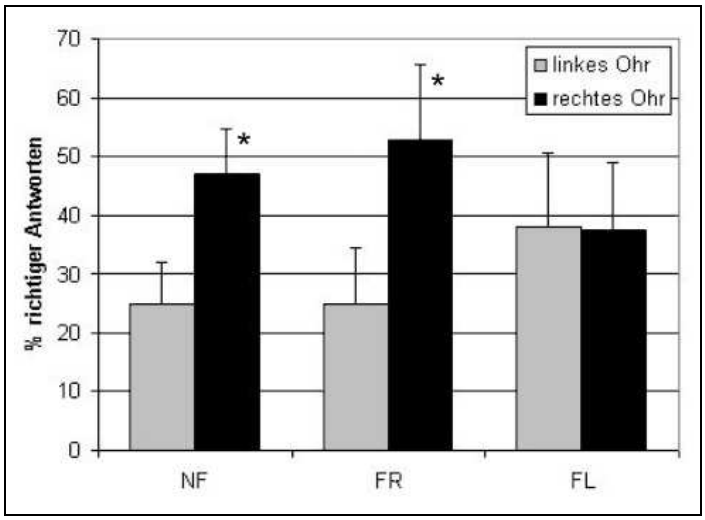

Abbildung 4.4-1 Mittlerer Prozentsatz (Fehlerbalken: Standardabweichung) der richtig benannten Silben im BDL für linkes und rechtes Ohr, aufgeführt für die drei Bedingungen der Aufmerksamkeitslenkung (NF, „*non forced*"; FR, „*forced right*"; FL, „*forced left*"). Post-hoc-Vergleiche der signifikanten Interaktion von Bedingung und Ohr ($F_{2,78}$ = 31,72; p < 0,001; ω^2 = 0,20) ergaben signifikant höhere RO% als LO% in der NF- und der FR-, jedoch nicht in der FL-Bedingung (*).

Die Post-hoc-Einzelvergleiche zeigten signifikant höhere RO% als LO% in der NF- und FR-Bedingung, jedoch nicht in der FL-Bedingung. Des Weiteren unterschieden sich die RO%-Werte aller drei Bedingungen signifikant (FR > NF > FL), während die LO%-Werte der FL-Bedingung signifikant höher waren als die der beiden anderen Bedingungen. Zwischen NF- und FR-Bedingung ergab sich jedoch kein signifikanter Unterschied. Es konnte also keine substanzielle Reduktion von LO% in der FR-Bedingung gefunden werden. Als Konsequenz wurde der Parameter rLO von der Korrelationsanalyse ausgeschlossen.

4.4.4.2 Dichotischer Monitoringtest

Eine statistische Überprüfung des DMT ergab einen signifikanten Haupteffekt der Präsentationsseite ($F_{1,39}$ = 16,71; p < 0,001; ω^2 = 0,16), wobei die Reaktionen nach der Zielreizdarbietungen auf das rechte Ohr schneller erfolgten. Des Weiteren konnte jedoch weder ein signifikanter Haupteffekt der Reaktionshand ($F_{1,39}$ = 1,45; p = 0,24; ω^2 = 0,01) noch eine substanzielle Interaktion beider Faktoren ($F_{1,39}$ = 0,16; p = 0,69) gefunden werden.

4.4.4.3 Zusammenhang mit der Mikro- und Makrostruktur des Corpus callosum

Die statistische Analyse ergab für die in der NF-Bedingung gewonnen BDL-Parameter folgende signifikanten Assoziationen: der Grad der auditorischen Asymmetrie (LAT) war negativ korreliert sowohl mit der Schnittfläche des gesamten Corpus callosum als auch mit den Flächen aller Subregionen (siehe Tabelle 4.4-4). Zudem korrelierte das Erkennen von Silben des linken Ohres (LO%) positiv mit der Größe des Corpus callosum (Gesamtfläche und Fläche aller Subregionen), während die Rechtsohrleistung (RO%) negativ mit den Flächenmaßen der gesamten Struktur sowie von Truncus und posteriorem Drittel korrelierte. Die somit gegenläufigen Zusammenhänge dieser Maße (linkes Ohr: postiv; rechtes Ohr: negativ) sind in Abbildung 4.4-2 am Beispiel der Gesamtstruktur illustriert.

Für die Diffusionsparameter fand sich lediglich eine signifikante negative Assoziation (r = -0,40; p < 0,001; $KI_{95\%}$: r = -0,63 bis r = -0,10) von LO% mit FA im posterioren Drittel. Tabelle 4.4-5 im Anhang dieser Studie (Abschnitt 4.4.7) enthält einen Überblick über die empirischen Korrelationen von Diffusionsparametern und BDL-Maßen.

Tabelle 4.4-4: Empirische Produkt-Moment-Korrelationen zwischen der Schnittfläche des Corpus callosum (CC) und den Maßen des Bergen Dichotic Listening (BDL) für die drei Bedingungen der Aufmerksamkeitslenkung (NF, „*non-forced*"; FR, „*forced-right*"; FL, „*forced-left*").

	NF			FR		FL	
	LO%	RO%	LAT	LO%	RO%	LO%	RO%
Gesamt CC	0,44**	-0,38*	-0,50**	$0,27^{T}$	-0,37*	0,14	-0,21
Genu	0,42**	-0,24	-0,42**	0,14	-0,21	0,12	-0,20
Truncus	0,40**	-0,38*	-0,48**	$0,31^{T}$	-0,38*	0,05	-0,12
post. Drittel	0,38*	-0,44**	-0,49**	0,32*	-0,45*	0,15	-0,23

Anmerkung: ^{T} p < 0,10; * p < 0,05, ** p < 0,01; LO% und RO% stehen für den Prozentsatz der richtig erkannten Silben des linken bzw. rechten Ohres; LAT gibt den Grad des (Rechts-)Ohrvorteils an. Das Konfidenzintervall ($KI_{95\%}$) für die kleinste signifikante Korrelation (r = 0,32) reicht von ρ = 0,01 bis ρ = 0,57, das der betragsmäßig größten Korrelation (r = -0,50) von ρ = -0,22 bis ρ = -0,70.

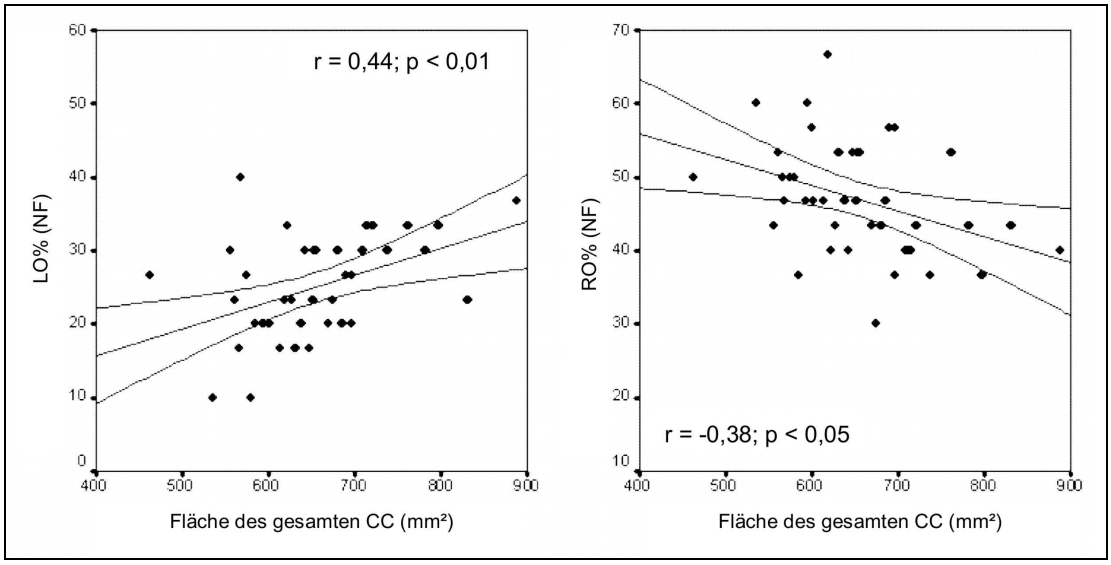

Abbildung 4.4-2: Streudiagramme zum Zusammenhang zwischen der mediansagittalen Schnittfläche des gesamten Corpus callosum (CC) und dem Prozentsatz der erkannten Silben des linken (LO%) bzw. rechten Ohres (RO%) in der „*non-forced*" Bedingung (NF). Die geraden Linien symbolisieren jeweils die Regressionsgerade, während die gebogenen Linien die hyperbolischen Konfidenzgrenzen (95 %) der Regression markieren.

Wie in Tabelle 4.4-4 ebenfalls angegeben, konnte für die FR-Bedingung eine positive Korrelation von LO% und Fläche des posterioren Drittels gefunden werden. RO% war wiederum negativ mit der Größe der Gesamt-, Truncus- und Posteriorschnittfläche assoziiert. Hier konnten allerdings keine substanziellen Korrelationen zu DTI-Maßen gefunden werden (siehe Tabelle 4.4-5 im Anhang).

Für die FL-Bedingung konnten keine bemerkenswerten Zusammenhänge zwischen Erkennensleistung (RO% oder LO%) und Flächenmaßen des Corpus callosum gefunden werden. Hingegen zeigten sich hier Assoziationen zu den Diffusionsparametern. RO% war negativ korreliert mit der MD im posterioren Drittel (r = -0,36; p = 0,02; $KI_{95\%}$: r = -0,61 bis r = -0,06). Darüber hinaus war die Reduktion der Erkennensleistung von Rechtsohrstimuli durch Aufmerksamkeitslenkung auf das linke Ohr (rRO) positiv mit der MD im posterioren Drittel assoziiert (r = 0,34; p = 0,02; $KI_{95\%}$: r = 0,03 bis r = 0,59, vgl. Tabelle 4.4-6 im Anhang).

Die Korrelationsanalyse von DMT-Transferzeiten und Maßen des Corpus callosum erbrachte keine substanziellen Zusammenhänge. Korrelationskoeffizienten und empirische Wahrscheinlichkeiten finden sich im Anhang dieser Studie (Tabelle 4.4-7; siehe Abschnitt 4.4.7).

4.4.5 Diskussion

4.4.5.1 Bergen Dichotic Listening

In der Post-hoc-Analyse der signifikanten Interaktion von Instruktion und Präsentationsseite im BDL zeigte sich das erwartete Muster (Asbjørnsen und Hugdahl, 1995; Hugdahl, 2003a, 2003b; Hugdahl und Andersson, 1986). Ein signifikanter Rechtsohrvorteil (RO% > LO%) konnte sowohl in der NF-Bedingung (Mittelwert des Lateralitätsindexes: LAT = 31,0 %) als auch in der FR-Bedingung gefunden werden, während kein substanzieller Ohrvorteil in der FL-Bedingung vorlag. Auch zeigte sich ein einfacher Haupteffekt der Instruktion für die korrekte Nennung von Rechtsohrsilben (FR > NF > FL), der sich auch in den Maßen der relativen aufmerksamkeitsassoziierten Zu- bzw. Abnahme widerspiegelte (Mittelwerte: zRO = 12,9 %; rRO = 20,2 %). Bezogen auf die Linksohrsilben war erwartungsgemäß LO% in der FL-Bedingung am höchsten (zLO = 61,7 %). Hingegen zeigte sich hier kein Unterschied zwischen NF- und FR-Bedingung. Folgt man der Interpretation von Hugdahl (Hugdahl, 2003a, 2003b), so lässt sich dieses Ergebnismuster am besten aus dem Zusammenspiel zweier Komponenten erklären: einer datengeleiteten Komponente („*bottom-up*“), die zu einer natürlichen Bevorzugung der Rechtsohrstimuli führt, und einer Aufmerksamkeitskomponente („*top-down*“), die eine Modulation des natürlichen „eingebauten“ Rechtsohrvorteils ermöglicht.

4.4.5.2 Bergen Dichotic Listening und das Corpus callosum

Für die NF-Bedingung des BDL konnte gezeigt werden, dass eine Zunahme der mediansagittalen Schnittfläche des Corpus callosum mit einer substanziellen Verringerung (Varianzaufklärung: $0{,}18 < r^2 < 0{,}25$) der auditorischen Lateralität (LAT) einhergeht. Somit unterstützt die hier präsentierte Studie die Ergebnisse vorausgehender Arbeiten, die vergleichbare negative Korrelationen finden konnten (Hines et al., 1992; O'Kusky et al., 1988; Witelson und Goldsmith, 1991; Yazgan et al., 1995).

Da die interhemisphärischen Verbindungen der auditorischen Rindenareale beider Hemisphären durch den posterioren Truncus und das anteriore Splenium verlaufen (DeLacoste et al., 1985; Pandya und Seltzer, 1986), ist insbesondere für diese Subregionen des Corpus callosum eine signifikante Assoziation zu erwarten. Übereinstimmend hiermit hat eine Beschädigung oder Zerstörung dieser Bereiche, z. B. durch verschiedene pathologische Prozesse (Pollmann et al., 2002; Sugishita et al., 1995) oder durch eine partielle Callosotomie (Risse et al., 1989; S. P. Springer und Gazzaniga, 1975), massive Auswirkungen auf die Leistung bei dichotischer Stimulation. Wie in Tabelle 4.4-4 dargestellt, konnten in der vorliegenden Studie jedoch in allen callosalen Subregionen signifikante Zusammenhänge mit der auditorischer Lateralität gefunden werden. Da sich die auditorisch relevanten Regionen, in Folge der hier durchgeführten Partition, auf die untersuchten Subregionen Truncus und Splenium verteilen, ist zumindest die gefundene Korrelation mit der Schnittfläche des Genu unerwartet. Allerdings berichten auch frühere Studien von vergleichbaren Assoziationen in dieser Subregion (J. M. Clarke et al., 1993; Hines et al., 1992), so dass auch über eine funktionelle Bedeutung dieser Zusammenhänge spekuliert werden kann. Neuere fMRT-Studien zur dichotischen Stimulation zeigen zudem (beim Vergleich zu einer binauralen Stimulation oder zu einer Ruhebedingung) neben einer signifikanten BOLD-Steigerung in temporalen Regionen zumeist auch Aktivierungen in frontalen Rindenarealen (inferiorer und medialer frontaler Gyrus - Hashimoto, Homae, Nakajima, Miyashita und Sakai, 2000; Jäncke, Buchanan, Lutz und Shah, 2001; Thomsen, Rimol, Ersland und Hugdahl, 2004).

Das Bestehen einer inversen Beziehung zwischen callosaler Fläche und auditorischer Lateralität kann im Rahmen des strukturellen Modells der dichotischen Stimulation von Kimura (1967) erklärt werden (vgl. Kapitel 2.2.7.2.3). Nimmt man an, dass die mediansagittale Schnittfläche in einer direkten Beziehung zur Güte oder Geschwindigkeit der interhemisphärischen Übertragung steht, so würde also ein größeres Corpus callosum eine bessere oder schnellere Übertragung der Linksohrstimuli von der rechten in die sprachbegabte linke Hemisphäre erlauben. Eine Reduktion des Rechtsohrvorteils (also des LAT-Index) wäre die Folge. Übereinstimmend mit dieser Annahme wurden in der durchgeführten Analyse für die NF-Bedingung ausgeprägte positive Korrelationen zwischen Flächenmaßen (für Gesamtfläche, Truncus und posteriores Drittel) und Linksohrleistung gefunden.

Darüber hinaus zeigten sich allerdings für alle Subregionen auch negative Zusammenhänge mit der Rechtsohrleistung. Auch wenn der zuletzt erwähnte Befund aus Sicht des strukturellen Modells unerwartet ist, so wurde dieses Assoziationsmuster (rechts-positiv und links-negativ) bereits in Studien an Patienten mit Multipler Sklerose berichtet (Gadea et al., 2002; und als Trend bei Reinvang et al., 1994).

Die Daten legen also den Schluss nahe, dass ein größeres Corpus callosum nicht nur zu einer Zunahme der Erkennungsleistung von Stimuli des linken Ohres führt, sondern zusätzlich eine Reduktion der Leistung für Rechtsohrstimuli bedingt. Dies könnte z. B. bedeuten, dass eine bessere oder schnellere callosale Übertragung der Linksohrinformation (von der rechten in die linke Hemisphäre) zu einer Interferenz der Verarbeitung der Information des rechten Ohres führt (z. B. J. M. Clarke et al., 1993). In Übereinstimmung mit dieser These korrelieren auch die Prozentsätze der richtig wiedergegebenen Rechts- und Linksohrsilben miteinander (r = -0,39, p = 0,01). Es kann jedoch nicht entschieden werden, ob die gefundene negative Korrelation von Fläche und Rechtsohrstimuli durch eine direkte funktionelle Wirkung des Corpus callosum entsteht (z. B. durch einen inhibitorischen Effekt) oder vielmehr ein Nebenprodukt des Wettbewerbs der callosalen Linksohr- mit der acallosalen Rechtsohrinformation um dieselben Verarbeitungsressourcen der linken Hemisphäre darstellt. Auch könnte die gegebene Instruktion, ausschließlich die Silbe zu nennen, die am deutlichsten gehört werden (vgl. Abschnitt 4.4.3.2), die negative Korrelation von Links- und Rechtsohrleistung und somit auch das gegenläufige Assoziationsmuster zumindest teilweise mitbedingen.

Die Analyse der DTI-Daten erbrachte insbesondere eine negative Korrelation zwischen der Anisotropie, gemessen im posterioren Drittel, und dem Prozentsatz der korrekt wiedergegebenen Stimuli des linken Ohres. Die auditorische Leistung des linken Ohres zeigt also sowohl eine Beziehung zur Makro- als auch zur Mikrostruktur des Corpus callosum. Interessanterweise ist der Zusammenhang zur mikrostrukturellen Variation damit doppelt selektiv: er ist auf die posteriore Subregion und auf die Linksohrleistung beschränkt. Wie oben dargestellt, tritt der Effekt somit nicht nur in der Subregion auf, die aufgrund der topografischen Organisation des Corpus callosum zu erwarten ist, sondern ist zudem nur für das Ohr zu finden, das aus Kimuras Modell vorgesagt werden kann. Ohne histologische Analysen lässt sich allerdings nur vermuten, welche spezifischen mikrostrukturellen Variationen der

beschriebenen Korrelation zugrunde liegen. Wie in Abschnitt 3.2.4 ausführlich dargestellt, stellen vor allem Gliamaterial und hydrophobe Axonmembranen Hindernisse für die Diffusion von Wassermolekülen dar (Beaulieu, 2002). Auch konnten Schwartz et al. (2005) im Tierexperiment einen positiven Zusammenhang der Anisotropie mit der Axondichte und dem Anteil an Myelinmaterial im spinalen Gewebe von Ratten nachweisen, das einen ähnlich parallelen Verlauf der Axone besitzt wie das Corpus callosum.

Bezogen auf die hier diskutierten Daten, würde somit eine bessere Leistung des linken Ohres mit einer reduzierten Präsenz dieser Gewebekomponenten im posterioren Corpus callosum einhergehen. Die funktionelle Bedeutung dieses Zusammenhangs ist jedoch nicht eindeutig abschätzbar. Vielmehr können funktionell gegensätzliche Interpretationen abgeleitet werden; z. B. könnte einerseits aus einem größeren Axondurchmesser (höherer Anteil an interzellulärem Raum) eine schnellere interhemisphärische Übertragung resultieren. Andererseits würde eine Reduktion der Myelinisierung mit einer Zunahme des extrazellulären Raums einhergehen, was eine langsamere Übertragung bedingen würde. Auch wenn der erste Fall besser mit den Vorhersagen des strukturellen Modells harmonieren würde, bleiben solche Interpretationen letztlich nur Spekulation.

4.4.5.3 Die Rolle des Corpus callosum bei Lenkung der Aufmerksamkeit im Bergen Dichotic Listening

Für die Bedingung mit Aufmerksamkeitslenkung auf das rechte Ohr (FR-Bedingung), wurde in der vorliegenden Arbeit eine negative Assoziation von Fläche und Erkennensleistung von Rechtsohrstimuli (für Truncus und posteriores Drittel) gefunden. Zudem zeigte sich im posterioren Drittel ein positiver Zusammenhang zur Leistung für Linksohrstimuli (sowie ein Trend in gleicher Richtung für Truncus- und Gesamtfläche). Somit scheint in der FR-Bedingung, vergleichbar mit der NF-Bedingung, eine größere callosale Fläche mit einer besseren Links- und einer reduzierten Rechtsohrleistung einher zu gehen. Allerdings war dieser Zusammenhang vor allem im Genu des Corpus callosum weniger stark ausgeprägt als in der NF-Bedingung, so dass vermutet werden kann, dass die selektive Ausrichtung der Aufmerksamkeit auf das rechte Ohr, zu einer reduzierten Bedeutung frontaler

transcallosaler Verbindungen führt. Über die berichteten Ergebnisse hinaus, konnten in der FR-Bedingung keine signifikanten Korrelationen von Flächenmaßen oder DTI-Parametern mit dem relativen Gewinn durch Lenkung der Aufmerksamkeit auf das rechte Ohr (REG) gefunden werden. Dies spricht für eine geringe Bedeutung von callosalen Verbindungen in dieser Bedingung.

Im Gegensatz zur NF- und FR-Bedingung, zeigten sich bei Aufmerksamkeitslenkung auf das linke Ohr keine substanziellen Korrelationen von Flächenmaßen des Corpus callosum mit dem korrekten Erkennen von Links- oder Rechtsohrsilben. Allerdings ergab sich hier ein Zusammenhang mit den DTI-Maßen. Die Rechtsohrleistung war negativ mit der MD im posterioren Drittel assoziiert, die relative aufmerksamkeitsbedingte Reduktion der Rechtsohrleistung hingegen positiv. Da MD als ein inverser Indikator für die Präsenz von Diffusionsbarrieren betrachtet werden kann (Beaulieu, 2002; siehe auch Kapitel 2.3.4), scheint in der FL-Bedingung eine höhere Dichte an Membran- oder Gliamaterial mit einer allgemein höheren Rechtsohrleistung und mit einer geringeren Reduktion dieser durch Aufmerksamkeitslenkung auf das linke Ohr einherzugehen.

Auch wenn zum gegenwärtigen Zeitpunkt keine genaueren Aussagen über spezifische mikrostrukturelle Gegebenheiten gemacht werden können, so sprechen die berichteten Korrelationen für eine funktionelle Bedeutung mikroanatomischer Variationen bei der Aufmerksamkeitslenkung insbesondere auf das linke Ohr. Somit unterstützen diese Daten die Ergebnisse früherer Studien, die Hinweise auf eine besondere Rolle des Corpus callosum in der FL-Bedingung geben (Pollmann et al., 2002; Reinvang et al., 1994). Eine mögliche Erklärung hierfür liefert Hugdahl (Hugdahl, 2003a): während in der FR-Bedingung sowohl Aufmerksamkeitslenkung („*top-down*“) als auch die Anatomie des auditorischen Systems („*bottom-up*“) einen Rechtsohrvorteil unterstützen, arbeiten in der FL-Bedingung beide Komponenten gegeneinander. Unter diesen speziellen Umständen der FL-Bedingung könnte daher eine funktionelle Wirkung des Corpus callosum eine besondere Bedeutung erhalten.

4.4.5.4 Dichotisches Monitoring und das Corpus callosum

Für die aus dem DMT abgeleiteten interhemisphärischen Transferzeiten (IHTT_A, IHTT_M) konnte weder eine signifikante Beziehung zu makrostrukturellen noch zu mikrostrukturellen Maßen des Corpus callosum gefunden werden. Unter Berücksichtigung der Teststärke sind zumindest große Zusammenhänge in der Population auszuschließen. Die Ergebnisse sind somit in Übereinstimmung mit den Resultaten von Jäncke und Steinmetz (1994), die ebenfalls keine substanziellen Korrelationen mit der Größe des Corpus callosum finden konnten. Allerdings ist sowohl auf Basis der empirischen Daten als auch aus theoretischen Überlegungen fraglich, inwieweit das hier beschriebene Verfahren reliable und valide Abschätzungen der interhemisphärischen Transferzeit ermöglicht.

Folgt man dem von Jäncke und Steinmetz postulierten Modell (1994, Jäncke, 2002; vgl. Kapitel 2.2.7.2.4), so muss akustische Information des linken Ohres zur Verarbeitung immer erst von der rechten in die sprachbegabte linke Hemisphäre transferiert werden. Erfolgt die Reaktion mit der linken Hand, so wird nach Erkennen des Reizes in der linken Hemisphäre ein zusätzlicher Transfer in die motorischen Areale der rechten Hemisphäre nötig. Der interhemisphärische Transfer geht hierbei mit einem Zeitverlust einher. Somit sollte die Reaktion mit der rechten Hand nach Zielreizdarbietung für das rechte Ohr (RO_RH) am kürzesten sein, da hier kein Transfer stattfindet. Die Reaktion mit der linken Hand auf einen links dargebotenen Zielreiz (LO_LH) sollte hingegen am längsten dauern, da hier zwei Transferschritte angenommen werden. Die Reaktionszeiten der beiden anderen Bedingungen (LO_RH, RO_LH) sollten dazwischen liegen. Betrachtet man die in Tabelle 4.4-1 angegebenen Mittelwerte der Reaktionszeiten, so stimmt die empirische mit der vorhergesagten Rangreihe auf Gruppenebene überein. Eine statistische Überprüfung in einer zweifaktoriellen Varianzanalyse ergab jedoch lediglich einen signifikanten Haupteffekt der Präsentationsseite. Somit unterscheiden sich zwar die Reaktionszeiten in Abhängigkeit von der Präsentationsseite (in Form des erwarteten Rechtsohrvorteils), die Übertragungsverluste, die bei der Initialisierung der motorischen Antwort der rechten Hemisphäre entstehen, waren jedoch statistisch nicht signifikant (Fehlen einer substanziellen Interaktion).

Darüber hinaus führte das Berechnen der Übertragungszeiten zwar im Gruppenmittel zu physiologisch einigermaßen plausiblen Werten (siehe Tabelle 4.4-2 und vgl. Abschnitt 2.1.2), doch zeigte sich eine erhebliche Variationsbreite auf individueller Ebene. Auch hatte eine große Anzahl von Probanden negative Übertragungszeiten. Des Weiteren zeigten sich auch für die Reaktionszeiten hohe Standardabweichungen sowohl für den Gruppenmittelwert als auch für den individuellen Medianwert. Es kann spekuliert werden, ob eine mögliche Ursache für diese hohe intra- und interindividuelle Variabilität in der relativ geringen Anzahl an Reaktionszeiten liegt (maximal 35 pro Bedingung), die zur Bestimmung der verwendeten Indizes herangezogen werden konnten. Die Verwendung von einer höheren Anzahl an experimentellen Durchgängen könnte somit möglicherweise zu reliableren Messungen führen.

Aus der Länge der Reaktionszeiten leitet sich aber auch eine Kritik an dem zugrunde gelegten theoretischen Modell des DMT ab. Eine mittlere Reaktionslatenz von etwa 500 ms macht eine Beteiligung komplexerer Verarbeitungsschritte wahrscheinlich (Jäncke, 2002), die jedoch im Modell nicht vorgesehen sind. Ähnlich wie bereits für die visuelle Halbfeldstimulation herausgestellt worden ist (Braun et al., 2003), ist der DMT, als eine eher komplexe Aufgabe, eventuell nicht für das Abschätzen von Übertragungszeiten geeignet. Pollmann et al. (2004) konnten außerdem in einer fMRT-Studie zeigen, dass weite Bereiche des Gehirns in die Bearbeitung der Aufgabe involviert sind. Die vom Modell angenommenen Verarbeitungsschritte stellen daher eine starke Vereinfachung der Gegebenheiten dar.

Ein weiteres schwerwiegendes Problem des DMT liegt in der Berechnung der Transferzeiten. Während es beim Poffenberger-Paradigma, durch Mittelung der zwei ermittelbaren Reaktionszeitdifferenzen, zu einer Bereinigung der Übertragungszeiten von möglichen Haupteffekten (von Hand oder Hemisphäre) kommt, ist dies, folgt man dem Modell von Jäncke und Steinmetz (1994), beim DMT nicht der Fall. Betrachtet man die Berechnungsformeln (Abschnitt 4.4.3.2), so wird z. B. für die Berechnung der auditorischen Transferzeiten jeweils die Reaktionszeit bei Rechtsohrzielreizen von der nach Zielreizdarbietung im linken Ohr subtrahiert. Folglich wirkt sich der gefundene Haupteffekt der Präsentationsseite, trotz einer vollzogenen Mittelung, auf die berechneten Indizes aus. Eine Vermischung von Hemisphärenunterschieden in

der Stimulusverarbeitung (seien sie absolut oder relativ) und Übertragungsverlusten ist die Folge. Somit sind die errechneten Indizes eigentlich nicht als Übertragungszeiten zu werten. Dieses Problem wurde in der Literatur zum DMT-Paradigma bisher nicht diskutiert.

4.4.6 Zusammenfassung und Ausblick

Die hier für das BDL berichteten Korrelationen unterstützen die Annahme einer möglichen Doppelfunktion des Corpus callosum (Banich, 1998; Hugdahl, 2003). So scheint das Corpus callosum, in Übereinstimmung mit dem strukturellen Modell, einerseits den Transfer akustischer Informationen in die dominante Hemisphäre zu unterstützen und andererseits eine wichtige Rolle in der aufmerksamkeitsinduzierten Modulation der sensorischen Verarbeitung zu spielen. Dabei ist interessant, dass sich der modulierende Einfluss ausschließlich in Korrelationen mit Diffusionsparametern zeigt, was auf eine besondere Bedeutung von mikrostrukturellen Variationen hindeutet, die sich nicht in systematischen Veränderung des makrostrukturellen Erscheinungsbildes des Corpus callosum niederschlagen.

Zukünftige Studien müssen allerdings zeigen, durch welche mikrostrukturellen Variationen die Aufmerksamkeitslenkung beeinflusst wird. Interessant erscheint darüber hinaus die Frage, ob und inwieweit sich die gefundenen Assoziationen auch auf andere sensorische Systeme übertragen lassen.

4.4.7 Anhang

Tabelle 4.4-5: Produkt-Moment-Korrelationen zwischen den DTI-Maßen des Corpus callosum (Mittlere Diffusion, MD; Fraktionale Anisotropie, FA) und BDL-Maßen aufgeteilt nach den drei Bedingungen der Aufmerksamkeitsmodulation (NF: „*non-forced*"; FR: „*forced-right*"; FL: „*forced-left*").

	NF			FR		FL	
	LO%	RO%	LAT	LO%	RO%	LO%	RO%
MD							
Genu	-0,01	-0,02	-0,04	0,00	-0,08	-0,01	-0,04
Truncus	0,08	-0,05	-0,12	-0,08	-0,01	-,077	-0,06
post. Drittel	0,21	-0,14	-0,24	0,00	0,03	0,18	-0,36*
FA							
Genu	-0,13	0,06	0,10	-0,16	-0,03	-0,09	0,02
Truncus	-0,07	-0,09	-0,01	-0,09	-0,19	-0,20	0,09
post. Drittel	-0,40*	0,04	0,28	-0,16	-0,09	-0,20	0,11

Anmerkung: * $p < 0{,}05$; LO% und RO% entsprechen dem Prozentsatz richtig wiedergegebener Silben des linken bzw. des rechten Ohres; LAT ist der Index der auditorischen Lateralität; das 95 % Konfidenzintervall für die kleinste signifikante Korrelation von $|r| = 0{,}36$ ist $0{,}06 < \rho < 0{,}61$; für die größte Korrelation von $|r| = 0{,}40$ ergibt sich $0{,}10 < \rho < 0{,}63$.

Tabelle 4.4-6. Produkt-Moment-Korrelationen zwischen makro- und mikrostrukturellen Maßen des Corpus callosum (Fläche; Mittlere Diffusion, MD; Fraktionale Anisotropie, FA) und der Veränderung der Erkennensleistung von Links- und Rechtsohrstimuli durch Lenkung der Aufmerksamkeit (FR: „*forced-right*"; FL: „*forced-left*").

	FL		FR	
	zLO	rRO	zRO	rLO
Fläche				
Gesamt	-0,25	0,04	-0,12	0,11
Genu	-0,25	0,12	-0,06	0,19
Truncus	$-0{,}29^{T}$	-0,08	-0,15	0,03
Post. Drittel	-0,17	0,00	-0,15	0,04
MD				
Genu	-0,07	0,04	-0,08	0,12
Truncus	-0,18	0,02	-0,01	0,26
Post. Drittel	-0,07	0,34*	0,11	0,21
FA				
Genu	0,01	-0,02	-0,09	0,12
Truncus	-0,12	-0,19	-0,18	0,15
Post. Drittel	0,13	-0,13	-0,13	-0,04

Anmerkung: $^{*}p < 0{,}05$; $^{T}p < 0{,}10$; zLO und rRO stehen für die Zunahme der Linksohrleistung bzw. Reduktion der Rechtsohrleistung durch Lenkung der Aufmerksamkeit auf das linke Ohr; zRO und rLO stehen für die Zunahme der Rechtsohrleistung bzw. Reduktion der Linksohrleistung durch Lenkung der Aufmerksamkeit auf das rechte Ohr; das 95 % Konfidenzintervall für die signifikante Korrelation von $|r| = 0{,}34$ ist $0{,}03 < \rho < 0{,}59$.

Tabelle 4.4-7 Produkt-Moment-Korrelationen (empirische Wahrscheinlichkeit, *p*) zwischen den interhemisphärischen Transferzeiten des Dichotischen Monitoring Tests und den verschiedenen Maßen des Corpus callosum.

	Gesamt	Genu	Truncus	Post. Drittel
Fläche				
IHTT_A	0,09	0,10	0,16	0,02
	(0,57)	(0,53)	(0,33)	(0,89)
IHTT_M	-0,09	-0,05	-0,14	-0,09
	(0,56)	(0,74)	(0,40)	(0,57)
MD				
IHTT_A	-0,06	-0,16	-0,04	0,10
	(0,72)	(0,31)	(0,81)	(0,54)
IHTT_M	-0,02	0,00	0,01	-0,02
	(0,90)	(1,00)	(0,96)	(0,91)
FA				
IHTT_A	-0,15	-0,14	-0,11	-0,09
	(0,37)	(0,38)	(0,51)	(0,57)
IHTT_M	-0,23	-0,18	-0,14	-0,21
	(0,16)	(0,27)	(0,38)	(0,19)

Anmerkung: IHTT_A bzw. IHTT_M sind die errechnete interhemisphärische Transferzeit für auditorische und motorische Informationsübertragung; MD: Mittlere Diffusion; FA: Fraktionale Anisotropie

Literaturverzeichnis

Abe, O., Aoki, S., Hayashi, N., Yamada, H., Kunimatsu, A., Mori, H., Yoshikawa, T., Okubo, T. & Ohtomo, K. (2002). Normal aging in the central nervous system - Quantitative MR diffusion-tensor analysis. *Neurobiology of Aging, 23*, 433-441.

Abe, O., Masutani, Y., Aoki, S., Yamasue, H., Yamada, H., Kasai, K., Mori, H., Hayashi, N., Masumoto, T. & Ohtomo, K. (2004). Topography of the human corpus callosum using diffusion tensor tractography. *Journal of Computer Assisted Tomography, 28*, 533-539.

Aboitiz, F., Ide, A. & Olivares, R. (2003). Corpus callosum morphology in relation to cerebral asymmetries in post-mortem human. In E. Zaidel und M. Iacoboni (Hrsg.), *The parallel brain: the cognitive neuroscience of the corpus callosum* (S. 33-46). Cambridge: MIT Press.

Aboitiz, F. & Montiel, J. (2003). One hundred million years of interhemispheric communication: the history of the corpus callosum. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research, 36*, 409-420.

Aboitiz, F., Scheibel, A. B., Fisher, R. S. & Zaidel, E. (1992a). Fiber composition of the human corpus callosum. *Brain Research, 598*, 143-153.

Aboitiz, F., Scheibel, A. B., Fisher, R. S. & Zaidel, E. (1992b). Individual differences in brain asymmetries and fiber composition in the human corpus callosum. *Brain Research, 598*, 154-161.

Aboitiz, F., Scheibel, A. B. & Zaidel, E. (1992c). Morphometry of the sylvian fissure and the corpus callosum, with emphasis on sex differnces. *Brain, 115*, 1521-1541.

Aglioti, S., Berlucchi, G., Pallini, R., Rossi, G. F. & Tassinari, G. (1993). Hemispheric control of unilateral and bilateral responses to lateralized light stimuli after

callosotomy and in callosal agenesis. *Experimental Brain Research, 95*, 151-165.

Allen, J. S., Damasio, H., Grabowski, T. J., Bruss, J. & Zhang, W. (2003). Sexual dimorphism and asymmetries in the gray-white composition of the human cerebrum. *NeuroImage, 18*, 880-894.

Allen, L. S., Richey, M. F., Chai, Y. M. & Gorski, R. A. (1991). Sex differences in the corpus callosum of the living human being. *Journal of Neuroscience, 11*, 933-942.

Amassian, V. E. & Cracco, R. Q. (1987). Human cerebral cortical responses to contralateral transcranial stimulation. *Neurosurgery, 20*, 148-155.

Amunts, K., Jäncke, L., Mohlberg, H., Steinmetz, H. & Zilles, K. (2000). Interhemispheric asymmetry of the human motor cortex related to handedness and gender. *Neuropsychologia, 38*, 304-312.

Amunts, K., Schlaug, G., Schleicher, A., Steinmetz, H., Dabringhaus, A., Roland, P. E. & Zilles, K. (1996). Asmmetry in the human motor cortex and handedness. *NeuroImage, 4*, 216-222.

Amunts, K., Schleicher, A., Bürgel., U., Mohlberg, H., Uylings, H. B. M. & Zilles, K. (1999). Broca's region revisited: cytoarchitecture and intersubject variability. *The Journal of Comparative Neurology, 412*, 319-341.

Andreassi, J. L. (2000). *Psychophysiology: Human behavior & physiological response* (4. Ausgabe). Mahwah: Lawrence Erlbaum.

Annett, M. (1970). A classification of hand preference by association analysis. *British Journal of Psychology, 61*, 303-321.

Annett, M. (1992). Five tests of hand skill. *Cortex, 28*, 583-600.

Armitage, P. A. & Bastin, M. E. (2000). Selecting an appropriate anisotropy index for displaying diffusion tensor imaging data with improved contrast and sensitivity. *Magnetic Resonance in Medicine, 44*, 117-121.

Asbjørnsen, A. E. & Hugdahl, K. (1995). Attentional effects in dichotic listening. *Brain and Language, 49*, 189-201.

Atkinson, D., Abou-Khaled, K. J., Charles, P. D. & Welch, L. (1996). Midsagittal corpus callosum area, intelligence, and language dominance in epilepsy. *Journal of Neuroimaging, 6*, 235-239.

Baird, A. A., Colvin, M. K., Van Horn, J. D., Inati, S. & Gazzaniga, M. S. (2005). Functional connectivity: integrating behavioral, diffusion tensor imaging, and functional magnetic resonance imaging data sets. *Journal of Cognitive Neuroscience, 17*, 687-693.

Bammer, R., Acar, B. & Moseley, M. (2003). In vivo MR tractography using diffusion imaging. *European Journal of Radiology, 45*, 223-234.

Bammer, R., Augustin, M., Strasser-Fuchs, S., Seifert, T., Kapeller, P., Stollberger, R., Ebner, F., Hartung, H. P. & Fazekas, F. (2000). Magnetic resonance diffusion tensor imaging for characterizing diffuse and focal white matter abnormalities in multiple sclerosis. *Magnetic Resonance in Medicine, 44*, 583-591.

Banich, M. T. (1995). Interhemispheric processing: theoretical considerations and empirical approaches. In R. J. Davidson und K. Hugdahl (Hrsg.), *Brain asymmetry* (S. 427-450). Cambridge: MIT Press.

Banich, M. T. (1998). The missing link: the role of interhemispheric interaction in attentional processing. *Brain and Cognition, 36*, 128-157.

Barkhof, F. J., Elton, M., Lindeboom, J., Tas, M. W., Schmidt, W. F., Hommes, O. R., Polman, C. H., Kok, A. & Valk, J. (1998). Functional correlates of callosal atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis patients. A preliminary MRI study *Journal of Neurology, 245*, 153-158.

Barkovich, A. J. & Kjos, B. O. (1988). Normal postnatal development of the corpus callosum as demonstrated by MR imaging. *AJNR American Journal of Neuroradiology, 9*, 487-491.

Barr, M. S., Hamm, J. P., Kirk, I. J. & Corballis, M. C. (2005). Early visual evoked potentials in callosal agenesis. *Neuropsychology, 19*, 707-727.

Bartzokis, G., Sultzer, D., Lu, P. H., Nuechterlein, K. H., Mintz, J. & Cummings, J. L. (2004). Heterogeneous age-related breakdown of white matter structural integrity: implications for cortical "disconnection" in aging and Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging, 25*, 843-851.

Bashore, T. R. (1981). Vocal and manual reaction time estimates of interhemispheric transmission time. *Psychological Bulletin, 89*, 352-368.

Basser, P. J. (1995). Inferring microstructural features and the physiological state of tissues from diffusion-weighted images. *NMR in Biomedicine, 8*, 333-344.

Basser, P. J., Mattiello, J. & LeBihan, D. (1994). Estimation of the effective self-diffusion tensor from NMR spin echo. *Journal of Magnetic Resonance, B 103*, 247-254.

Basser, P. J. & Pierpaoli, C. (1996). Microstructural and physiological features of tissues elucidated by quantitative-diffusion-tensor MRI. *Journal of Magnetic Resonance, B 111*, 209-219.

Bayard, S., Gosselin, N., Robert, M. & Lassonde, M. (2004). Inter- and intra-hemispheric processing of visual event-related potentials in the absence of the corpus callosum. *Journal of Cognitive Neuroscience, 16*, 401-414.

Beaton, A. A. (1997). The relation of planum temporale aysmmetry and morphology of the corpus callosum to handedness, gender, and dyslexia: a review of the evidence. *Brain and Language, 60*, 255-322.

Beaulieu, C. (2002). The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system - a technical review. *NMR in Biomedicine, 15*, 435-455.

Beaulieu, C. & Allen, P. S. (1994a). Determinants of anisotropic water diffusion in nerves. *Magnetic Resonance in Medicine, 31*, 394-400.

Beaulieu, C. & Allen, P. S. (1994b). Water diffusion in the giant axon of the squid: implications for diffusion-weighted MRI of the nervous system. *Magnetic Resonance in Medicine, 36*, 39-44.

Bentin, S., Sahar, A. & Moscovitch, M. (1984). Intermanual information transfer in patients with lesions in the trunk of the corpus callosum. *Neuropsychologia, 22*, 601-611.

Berbel, P. & Innocenti, G. M. (1988). The development of the corpus callosum in cats: a light and electron microscopic study. *The Journal of Comparative Neurology, 276*, 132-156.

Berlucchi, G. (1990). Commissurotomy studies in animals. In F. Boller und J. Grafman (Hrsg.), *Handbook of Neuropsychology* (Vol. 4, S. 9-47). Amsterdam: Elsevier.

Berlucchi, G., Aglioti, S., Marzi, C. A. & Tassinari, G. (1995). Corpus callosum and simple visumotor integration. *Neuropsychologia, 33,* 923-936.

Bermudez, P. & Zatorre, R. J. (2001). Sexual dimorphism in the corpus callosum: methodological considerations in MRI morphometry. *NeuroImage, 13*, 1121-1130.

Bhagat, Y. A. & Beaulieu, C. (2004). Diffusion anisotropy in subcortical white matter and cortical gray matter: changes with aging and the role of CSF-suppression. *Journal of Magnetic Resonance Imaging, 20*, 216-227.

Binder, J. R. & Price, C. J. (2001). Functional neuroimaging of language. In R. Cabeza und A. Kingstone (Hrsg.), *Handbook of functional neuroimaging of cognition* (S. 187-251). Cambridge: MIT Press.

Binder, J. R., Swanson, S. J., Hammeke, T. A., Morris, G. L., Mueller, W. M., Fischer, M., Benbadis, S., Frost, J. A., Rao, S. M. & Haughton, V. M. (1996). Determination of language dominance using functional MRI: a comparison with the Wada test. *Neurology, 46*, 978-984.

Bishop, K. M. & Wahlsten, D. (1997). Sex differences in the human corpus callosum: myth or reality? *Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 21*, 581-601.

Bloom, J. S. & Hynd, G. W. (2005). The role of the corpus callosum in interhemispheric transfer of information: excitation or inhibition? *Neuropsychology Review, 15*, 59-71.

Bradshaw, J. L. & Nettleton, N. C. (1983). *Human cerebral asymmetry*. Englewood Cliffs: Prentice-Hall.

Braun, C. M. J. (1992). Estimation of interhemispheric dynamics from simple unimanual reaction time to extrafoveal stimuli. *Neuropsychology Review, 3*, 321-365.

Braun, C. M. J., Achim, A. & Larocque, C. (2003). The evolution of the concept of interhemispheric relay time. In E. Zaidel und M. Iacoboni (Hrsg.), *The parallel brain: the cognitive neuroscience of the corpus callosum* (S. 237-258). Cambridge: MIT Press.

Braun, C. M. J., Achim, A. & Villeneuve, L. (1999). Topography of averaged electrical brain activity relating to interhemispheric dynamics in normal humans: where does the critical relay take place? *International Journal of Psychophysiology, 32*, 1-14.

Braun, C. M. J. & Villeneuve, L. (1999). Topographial analysis of homotopic interhemispheric "relay" asymmetries in visual evoked potentials. *Brain Topography, 11*, 223-232.

Brazdil, M., Brichta, J., Krajca, V., Kuba, R. & Daniel, P. (1997). Interhemispheric EEG coherence after corpus callosotomy. *European Journal of Neurology, 4*, 419-425.

Brodal, A. (1981). *Neurological anatomy* (3 Ausgabe). New York: Oxford University Press.

Brown, W. S., Bjerke, M. D. & Galbraith, G. C. (1998). Interhemispheric transfer in normals and acallosals: latency adjusted evoked potential averaging. *Cortex, 34*, 677-692.

Brown, W. S. & Jeeves, M. A. (1993). Bilateral visual field processing and evoked potential interhemispheric transmission time. *Neuropsychologia, 31*, 1267-1281.

Brown, W. S., Jeeves, M. A., Dietrich, R. & Burnison, D. S. (1999). Bilateral field advantage and evoked potential interhemispheric transmission in commissurotomy and callosal agenesis. *Neuropsychologia, 37*, 1165-1180.

Bryden, M. P. (1982). *Laterality - Functional asymmetry in the intact brain*. New York: Academic Press.

Bryden, M. P. (1988a). Cerebral specialization: clinical and experimental assessment. In F. Boller und J. Grafman (Hrsg.), *Handbook of Neuropsychology* (Vol. 1). Amsterdam: Elsevier.

Bryden, M. P. (1988b). An overview of the dichotic listening procedure and its relation to cerebral organization. In K. Hugdahl (Hrsg.), *Handbook of dichotic listening: theory, methods and research* (S. 1-43). Chichester: John Wiley & Sons.

Büchel, C., Raedler, T., Sommer, M., Sach, M., Weiller, C. & Koch, M. A. (2004). White matter asymmetry in the human brain: a diffusion tensor MRI study. *Cerebral Cortex, 14*, 945 -951.

Burke, H. L. & Yeo, R. A. (1994). Systematic variations in callosal morphology: the effects of age, gender, hand preference, and anatomic asymmetry. *Neuropsychology, 8*, 563-571.

Caillé, S., Sauerwein, H. C., Schiavetto, A., Villemure, J. G. & Lassonde, M. (2005). Sensory and motor interhemispheric integration after section of different portions of the anterior corpus callosum in nonepileptic patients. *Neurosurgery, 57*, 50-59.

Calvert, G. A. & Bishop, D. V. M. (1998). Quantifying hand preference using a behavioural continuum. *Laterality, 3*, 255-268.

Catani, M., Jones, D. K., Donato, R. & Ffytche, D. H. (2003). Occipito-temporal connections in the human brain. *Brain, 126*, 2093-2107.

Catani, M., Jones, D. K. & Ffytche, D. H. (2005). Perisylvian language networks of the human brain. *Annals of Neurology, 57*, 8-16.

Cercignani, M., Bozzali, M., Iannucci, G., Comi, G. & Filippi, M. (2002). Intra-voxel and inter-voxel coherence in patients with multiple sclerosis assessed using diffusion tensor MRI. *Journal of Neurology, 249*, 875-883.

Chepuri, N. B., Yen, Y. F., Burdette, J. H., Li, H., Moody, D. M. & Maldjian, J. A. (2002). Diffusion anisotropy in the corpus callosum. *AJNR American Journal of Neuroradiology, 23*, 803-808.

Chui, H. C. & Damasio, A. R. (1980). Human cerebral asymmetries evaluated by computer tomography. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry, 43*, 873-878.

Clark, C. R., Geffen, L. B. & Geffen, G. (1988). Invariant properties of auditory perceptual asymmetry assessed by dichotic monitoring. In K. Hugdahl (Hrsg.), *Handbook of dichotic listening: theory, methods and research* (S. 71-83). Chichester: John Wiley & Son.

Clarke, J. M., Lufkin, R. B. & Zaidel, E. (1993). Corpus callosum morphometry and dichotic listening performance: individual differences in functional inter-hemispheric inhibition? *Neuropsychologia, 31*, 547-557.

Clarke, J. M. & Zaidel, E. (1989). Simple reaction times to lateralized light flashes. Varieties of interhemispheric communication routes. *Brain, 112*, 849-870.

Clarke, J. M. & Zaidel, E. (1994). Anatomical-behavioral relationships: corpus callosum morphometry and hemispheric specialization. *Behavioural Brain Research, 64*, 185-202.

Clarke, S. (2003). Complexity of human interhemispheric connections. In E. Zaidel und M. Iacoboni (Hrsg.), *The parallel brain: the cognitive neuroscience of the corpus callosum* (S. 47-49). Cambridge: MIT Press.

Clarke, S., Kraftsik, R., van der Loos, H. & Innocenti, G. M. (1989). Forms and measures of adult and developing human corpus callosum: Is there sexual dimorphism? *The Journal of Comparative Neurology, 280*, 213-230.

Cohen, J. (1988). *Statistical power analysis for the behavioral sciences* (2 Ausgabe). Hillsdale: Lawrence Erlbaum.

Cohen, J. (1992). A power primer. *Psychological Bulletin, 112*, 155-159.

Constant, D. & Ruther, H. (1996). Sexual dimorphism in the human corpus callosum? A comparison of methodologies. *Brain Research, 727*, 99-106.

Conti, F. & Manzoni, T. (1994). The neurotransmitters and postsynaptic actions of callosally projecting neurons. *Behavioural Brain Research, 64*, 37-53.

Conturo, T. E., Mckinstry, R. C., Akbudak, E. & Robinson, B. H. (1996). Encoding of anisotropic diffusion with tetrahedral gradients: a general mathematical diffusion formalism and experimental results. *Magnetic Resonance in Medicine, 35*, 399-412.

Cook, N. D. (1984). Homotopic callosal inhibition. *Brain and Language, 25*, 116-125.

Cook, N. D. (1986). *The brain code: Mechanisms of information transfer and the role of the corpus callosum*. London: Methuen.

Corballis, M. C., Corballis, P. M. & Fabri, M. (2004). Redundancy gain in simple reaction time following partial and complete callosotomy. *Neuropsychologia, 42*, 71-81.

Cowell, P. E., Kertesz, A. & Denenberg, V. H. (1993). Multiple dimensions of handedness and the human corpus callosum. *Neurology, 43*, 2353-2357.

Cracco, R. Q., Amassian, V. E., Maccabee, P. J. & Cracco, J. B. (1989). Comparison of human transcallosal responses evoked by magnetic coil and electrical stimulation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 74*, 417-424.

Crank, J. (1995). *The mathematics of diffusion* (2. Ausgabe). Oxford: Clarendon Press.

Davatzikos, C. & Resnick, S. M. (1998). Sex differences in anatomic measures of interhemispheric connectivity: correlations with cognition in women but not men. *Cerebral Cortex, 8*, 635-640.

Davidoff, R. A. (1990). The pyramidal tract. *Neurology, 40*, 332-339.

Davidson, R. J. & Hugdahl, K. (1995). *Brain asymmetry*. Cambridge: MIT Press.

DeLacoste, M. C., Kirkpatrick, J. B. & Ross, E. D. (1985). Topography of the human corpus callosum. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology, 44*, 578-591.

DeLacoste-Utamsing, C. & Holloway, R. L. (1982). Sexual dimorphism in the human corpus callosum. *Science, 216*, 1431-1432.

DeLano, M. C., Cooper, T. G., Siebert, J. E., Potchen, M. J. & Kuppusamy, K. (2000). High-b-value diffusion-weighted MR imaging of adult brain: image contrast and apparent diffusion coefficient map features. *AJNR American Journal of Neuroradiology, 21*, 1830-1836.

Denenberg, V. H. & Fitch, R. H. (2005). Comments on Smith (2005): "Relative size versus controlling for size". *Current Anthropology, 46*, 263-264.

Denenberg, V. H., Kertesz, A. & Cowell, P. E. (1991). A factor analysis of the human's corpus callosum. *Brain Research, 548*, 126-138.

Di Russo, F., Pitzalis, S., Spitoni, G., Aprile, T., Patria, F., Spinelli, D. & Hillyard, S. A. (2005). Identification of the neural sources of the pattern-reversal VEP. *NeuroImage, 24*, 874-886.

Di Stefano, M., Sauerwein, H. C. & Lassonde, M. (1992). Influence of anatomical factors and spatial compatibility on the stimulus-response relationship in the absence of the corpus callosum. *Neuropsychologia, 30*, 177-185.

Doraiswamy, P. M., Figiel, G. S., Husain, M. M., McDonald, W. M., Shah, S., Boyko, O. B., Ellinwood, E. H. & Krishnan, K. R. R. (1991). Aging of the human corpus callosum: magnetic resonance imaging in normal volunteers. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences, 3*, 392-397.

Dorion, A. A., Capron, C. & Duyme, M. (2001). Measurement of the corpus callosum using magnetic resonance imaging: analyses of methods and techniques. *Perceptual and Motor Skills, 92*, 1075-1094.

Dorion, A. A., Chantome, M., Hasboun, D., Zouaoui, A., Marsault, C., Capron, C. & Duyme, M. (2000). Hemispheric asymmetry and corpus callosum

morphometry: a magnetic resonance imaging study. *Neuroscience Research, 36*, 9-13.

Dos Santos Sequeira, S., Woerner, W., Walter, C., Kreuder, F., Lueken, U., Westerhausen, R., Wittling, R. A., Schweiger, E. & Wittling, W. (2006). Handedness, dichotic-listening ear advantage, and gender effects on planum temporale asymmetry - a volumetric investigation using structural magnetic resonance imaging. *Neuropsychologia, 44*, 622-636.

Douek, P., Turner, R., Pekar, J., Patronas, N. & LeBihan, D. (1991). MR color mapping of myelin fiber orientation. *Journal of Computer Assisted Tomography, 15*, 923-929.

Dougherty, R. F. (2005). Occipital-callosal pathways in children. *Annals of the New York Academy of Science, 1064*, 98-112.

Driesen, N. R. & Raz, N. (1995). The influence of sex, age, and handedness on corpus callosum morphology: a meta-analysis. *Psychobiology, 23*, 240-247.

Duong, T. Q., Ackerman, J. J. H., Ying, H. S. & Neil, J. J. (1998). Evaluation of extra- and intracellular apparent diffusion in normal and globally ischemic rat brain via 19F NMR. *Magnetic Resonance in Medicine, 40*, 1-13.

Eliassen, J. C., Baynes, K. & Gazzaniga, M. S. (2000). Anterior and posterior callosal contributions to simultaneous bimanual movements of the hands and fingers. *Brain, 123*, 2501-2511.

Elster, A. D., DiPersio, D. A. & Moody, D. M. (1990). Sexual dimorphism of the human corpus callosum studied by magnetic resonance imaging: fact, fallacy and statistical confidence. *Brain Development, 12*, 321-325.

Erdfelder, E., Faul, F. & Buchner, A. (1996). GPOWER: A general power analysis program. *Behavior Research Methods, Instruments, & Computers, 28*, 1-11.

Fabri, M., Del Pesce, M., Paggi, A., Polonara, G., Bartolini, M., Salvolini, U. & Manzoni, T. (2005). Contribution of posterior corpus callosum to the interhemispheric transfer of tactile information. *Cognitive Brain Research, 24*, 73-80.

Fabri, M. & Manzoni, T. (2004). Glutamic acid decarboxylase immunoreactivity in callosal projecting neurons of cat and rat somatic sensory areas. *Neuroscience, 123*, 557-566.

Fabri, M., Polonara, G., Del Pesce, M., Quattrini, A., Salvolini, U. & Manzoni, T. (2001). Posterior corpus callosum and interhemispheric transfer of somatosensory information: an fMRI and neuropsychological study of a partially callosotomized patient. *Journal of Cognitive Neuroscience, 13*, 1071-1079.

Filippi, M., Cercignani, M., Inglese, M., Horsfield, M. A. & Comi, G. (2001). Diffusion tensor magnetic resonance imaging in multiple sclerosis. *Neurology, 56*, 304-311.

Fitzgerald, P. B., Brown, T. L., Daskalakis, Z. J., de Castella, A. & Kulkarni, J. (2002). A study of transcallosal inhibition in schizophrenia using transcranial magnetic stimulation. *Schizophrenia Research, 56*, 199-209.

Friedman, L., Kenny, J. T., Wise, A. L., Wu, D., Stuve, T. A., Miller, D. A., Jesberger, J. A. & Lewin, J. S. (1998). Brain activation during silent word generation evaluated with functional MRI. *Brain and Language, 64*, 231-256.

Friston, K. J., Holmes, A. P., Worsley, K., Poline, J. P., Frith, C. D. & Frackowiak, R. (1995). Statistical parametric maps in functional imaging: a general linear approach. *Human Brain Mapping, 2*, 189-210.

Frith, C. D., Friston, K. J., Liddle, P. F. & Frackowiak, R. S. J. (1991). A PET study of word finding. *Neuropsychologia, 29*, 1137-1148.

Gadea, M., Marti-Bonmat¡, L., Arana, E., Espert, R., Casanova, V. & Pascual, A. (2002). Dichotic listening and corpus callosum magnetic resonance imaging in relapsing-remitting multiple sclerosis with emphasis on sex differences. *Neuropsychology, 16*, 275-281.

Galaburda, A. M. (1995). Anatomic basis of cerebral dominance. In R. J. Davidson und K. Hugdahl (Hrsg.), *Brain asymmetry* (S. 53-73). Cambridge: MIT Press.

Galaburda, A. M., Rosen, G. D. & Sherman, G. F. (1990). Individual variability in cortical organization: its relationship to brain laterality and implications to function. *Neuropsychologia, 6*, 529-546.

Gazzaniga, M. S. (2000). Cerebral specialization and interhemispheric communication - Does the corpus callosum enable the human condition? *Brain, 123*, 1293-1326.

Gazzaniga, M. S. (2005). Forty-five years of split-brain research and still going strong. *Nature Reviews Neuroscience, 6*, 653-659.

Gazzaniga, M. S. & Freedman, H. (1973). Observations on visual processess after posterior callosal section. *Neurology, 23*, 1126-1130.

Ge, Y., Law, M., Johnson, G., Herbert, J., Babb, J. S., Mannon, L. J. & Grossman, R. I. (2004). Preferential occult injury of corpus callosum in multiple sclerosis measured by diffusion tensor imaging. *Journal of Magnetic Resonance Imaging, 20*, 1-7.

Geffen, G. & Caudrey, D. (1981). Reliability and validity of the dichotic monitoring test for language laterality. *Neuropsychologia, 19*, 413-423.

Geffen, G., Traub, E. & Stierman, I. (1978). Language laterality assessed by unilateral ECT and dichotic monitoring. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry, 41*, 354-360.

Gerloff, C. & Andres, F. G. (2002). Bimanual coordination and interhemispheric interaction. *Acta Psychologia, 110*, 161-186.

Geschwind, N. & Galaburda, A. M. (1985). Cerebral lateralization - biological mechanisms, associations and pathology: I. A hypothesis and a program for research. *Archive of Neurology, 42*, 428-459.

Geschwind, N. & Levitsky, W. (1968). Human brain: left-right asymmetries in temporal speech region. *Science, 161*, 186-187.

Giedd, J. N., Blumenthal, J., Jeffries, N. O., Rajapakse, J. C., Vaituzis, A. C., Liu, H., Berry, Y. C., Tobin, M., Nelson, J. & Castellanos, F. X. (1999). Development of the human corpus callosum during childhood and adolescence: a longitudinal

MRI study. *Progression in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry, 23*, 571-588.

Gomez Gonzalez, C. M., Clark, V. P., Fan, S., Luck, S. J. & Hillyard, S. A. (1994). Sources of attention-sensitive visual event-related potentials. *Brain Topography, 7*, 41-51.

Gonchar, Y. A., Johnson, P. B. & Weinberg, R. J. (1995). GABA-immunopositive neurons in rat neocortex with contralateral projections to S-I. *Brain Research, 697*, 27-34.

Good, C. D., Johnsrude, I., Ashburner, J., Henson, R. N. A., Friston, K. J. & Frackowiak, R. S. J. (2001). Cerebral asymmetry and the effects of sex and handedness on brain structure: a voxel-based morphometric analysis of 465 normal adult human brains. *NeuroImage, 14*, 685-700.

Guiard, Y. (1980). Cerebral hemispheres and selective attention. *Acta Psychologia, 46*, 41-61.

Gulani, V., Webb, A. G., Duncan, I. D. & Lauterbur, P. C. (2001). Apparent diffusion tensor measurements in myelin-deficient rat spinal cords. *Magnetic Resonance in Medicine, 45*, 191-195.

Guo, A. C., Jewells, V. L. & Provenzale, J. M. (2001). Analysis of normal-appearing white matter in multiple sclerosis: comparison of diffusion tensor MR imaging and magnetization transfer imaging. *AJNR American Journal of Neuroradiology, 22*, 1893-1900.

Habib, M., Gayraud, D., Oliva, A., Regis, J., Salamon, G. & Khalil, R. (1991). Effects of handedness and sex on the morphology of the corpus callosum: a study with brain magnetic resonance imaging. *Brain and Cognition, 16*, 41-61.

Hagmann, P., Thiran, J. P., Jonasson, L., Vandergheynst, P., Clarke, S., Maeder, P. & Meuli, R. (2003). DTI mapping of human brain connectivity: statistical fibre tracking and virtual dissection. *NeuroImage, 19*, 545-554.

Harsan, L. A., Poulet, P., Guignard, B., Steibel, J., Parizel, N., de Sousa, P. L., Boehm, N., Grucker, D. & Ghandour, M. S. (2006). Brain dysmyelination and

recovery assessment by noninvasive in vivo diffusion tensor nagnetic resonace imaging. *Journal of Neuroscience Research, 83*, 392-402.

Hasan, K. M., Alexander, A. L. & Narayana, P. A. (2004). Does fractional anisotropy have better noise immunity characteristics than relative anisotropy in diffusion tensor MRI? An analytical approach. *Magnetic Resonance in Medicine, 51*, 413-417.

Hashimoto, R., Homae, F., Nakajima, K., Miyashita, Y. & Sakai, K. L. (2000). Functional differentiation in the human auditory and language areas revealed by a dichotic listening task. *NeuroImage, 12*, 147-158.

Haug, H. (1987). Brain sizes, surfaces, and neuronal sizes of the cortex cerebri: a stereological investigation of man and his variability and a comparison with some mammals (primates, whales, marsupials, insectivores, and one elephant). *American Journal of Anatomy, 180*, 126-142.

Hayakawa, K., Konishi, Y., Matsuda, T., Kuriyama, M., Konishi, K., Yamashita, K., Okumura, R. & Hamanaka, D. (1989). Development and aging of brain midline structures: assessment with MR imaging. *Radiology, 172*, 171-177.

Hedreen, J. C. & Yin, T. C. T. (1981). Homotopic and heterotopic callosal afferents of caudal inferior parietal lobule in macaca mulatta. *The Journal of Comparative Neurology, 197*, 605-621.

Hellige, J. B. (1993). *Hemispheric asymmetry: what's right and what's left*. Cambridge: Harvard University Press.

Hellige, J. B., Taylor, K. B., Lesmes, L. & Peterson, S. (1998). Relationships between brain morphology and behavioral measures of hemispheric asymmetry and interhemispheric interaction. *Brain and Cognition, 36*, 158-192.

Herrmann, M. J., Ehlis, A. C., Scheuerpflug, P. & Fallgatter, A. J. (2005). Optical topography with near-infrared spectroscopy during a verbal-fluency task. *Journal of Psychophysiology, 19*, 100-105.

Hewitt, W. (1962). The development of the human corpus callosum. *Journal of Anatomy, 96*, 855-858.

Highley, J. R., Esiri, M. M., McDonald, B., Cortina-Borja, M., Herron, B. M. & Crow, T. J. (1999). The size and fibre composition of the corpus callosum with respect to gender and schizophrenia: a post-mortem study. *Brain, 122*, 99-110.

Hines, M., Chiu, L., McAdams, L. A., Bentler, P. M. & Lipcamon, J. (1992). Cognition and the corpus callosum: verbal fluency, visuospatial ability, and language lateralization related to midsagital surface areas of callosal subregions. *Behavioral Neuroscience, 106*, 3-14.

Hinke, R. M., Hu, X., Stillman, A. E., Kim, S. G., Merkle, H., Salmi, R. & Ugurbil, K. (1993). Functional magnetic resonance imaging of Broca's area during internal speech. *NeuroReport, 4*, 675-678.

Holland, S. K., Plante, E., Weber Byars, A., Strawsburg, R. H., Schmithorst, V. J. & Ball, W. S. (2001). Normal fMRI brain activation patterns in children performing a verb generation task. *NeuroImage, 14*, 837-843.

Holloway, R. L. (1990). Sexual dimorphism in the human corpus callosum: its evolutionary and clinical implications. In G. Sperber (Hrsg.), *From apes to angels: essays in anthropology in honor of Phillip V. Tobias* (S. 221-228). New York: Wiley-Liss.

Holloway, R. L., Anderson, P. J., Defendini, R. & Harper, C. (1993). Sexual dimorphism of the human corpus callosum from three independent samples: Relative size of the corpus callosum. *American Journal of Physical Anthropology, 92*, 481-498.

Hopper, K. D., Patel, S., Cann, T. S., Wilcox, T. & Schaeffer, J. M. (1994). The relationship of age, gender, handedness, and sidedness to the size of the corpus callosum. *Academic Radiology, 1*, 243-248.

Hoptman, M. J. & Davidson, R. J. (1994). How and why do the two cerebral hemispheres interact? *Psychological Bulletin, 116*, 195-219.

Hoptman, M. J., Davidson, R. J., Gudmundsson, A., Schreiber, R. T. & Ershler, W. B. (1996). Age differences in visual evoked potentials estimates of interhemispheric transfer. *Neuropsychology, 10*, 263-271.

Horsfield, M. A., Larsson, H. B. W., Jones, D. K. & Gass, A. (1998). Diffusion magnetic resonance imaging in multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry, 64*, S80-S84.

Houzel, J. C., Carvalho, M. L. & Lent, R. (2002). Interhemispheric connections between primary visual areas: beyond the midline rule. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research, 35*, 1441-1453.

Huang, C. L., Zhang, J., Jiang, H., Wakana, S., Poetscher, L., Miller, M. I., van Zijl, P., Hillis, A. E., Wytik, R. & Mori, S. (2005). DTI tractography based parcellation of white matter: appllication to the mid-sagittal morphology of corpus callosum. *NeuroImage, 26*, 195-205.

Hugdahl, K. (1995). Dichotic listening: probing temporal lobe functional integrity. In R. J. Davidson und K. Hugdahl (Hrsg.), *Brain asymmetry* (S. 123-156). Cambridge: MIT Press.

Hugdahl, K. (2003a). Attentional modulation of interhemispheric transfer: a two-channel threshold model. In E. Zaidel und M. Iacoboni (Hrsg.), *The parallel brain: the cognitive neuroscience of the corpus callosum* (S. 307-318). Cambridge: MIT Press.

Hugdahl, K. (2003b). Dichotic listening in the study of auditory laterality. In K. Hugdahl und R. J. Davidson (Hrsg.), *The asymmetrical brain* (S. 441-475). Cambridge: MIT Press.

Hugdahl, K. & Andersson, L. (1986). The "forced-attention paradigm" in dichotic listening to CV-syllables: a comparison between adults and children. *Cortex, 22*, 417-432.

Hugdahl, K. & Davidson, R. J. (2003). *The asymmetrical brain*. Cambridge: MIT Press.

Hughes, C. M. & Peters, A. (1992). Symmetric synapses formed by callosal afferents in rat visual cortex. *Brain Research, 583*, 271-278.

Hüppi, P. S., Maier, S. E., Peled, S., Zientara, G. P., Barnes, P. D., Jolesz, F. A. & Volpe, J. J. (1998). Microstructural development of human newborn cerebral

white matter assesses in vivo by diffusion tensor magnetic resonance imaging. *Pediatric Research, 44*, 584-590.

Iacoboni, M., Fried, I. & Zaidel, E. (1994). Callosal transmission time before and after partial commissurotomy. *NeuroReport, 5*, 2521-2524.

Iacoboni, M. & Zaidel, E. (1995). Channels of the corpus callosum. Evidence from simple reaction times to lateralized flashes in the normal and the split brain. *Brain, 118*, 779-788.

Iacoboni, M. & Zaidel, E. (1999). The crossed-uncrossed difference in simple reaction times to lateralized auditory stimuli is not a measure of interhemispheric transmission time: evidence from the split brain. *Experimental Brain Research, 128*, 421-424.

Iacoboni, M. & Zaidel, E. (2000). Crossed-uncrossed difference in simple reaction times to lateralized flashes: between- and within-subjects variability. *Neuropsychologia, 38*, 535-541.

Iacoboni, M. & Zaidel, E. (2003). Stable and variable aspects of callosal channels: lessons from partial disconnection. In E. Zaidel und M. Iacoboni (Hrsg.), *The parallel brain: the cognitive neuroscience of the corpus callosum* (S. 301-306). Cambridge: MIT Press.

Ilmoniemi, R. J., Virtanen, J., Ruohonen, J., Karhu, J., Aronen, H. J., Näätänen, R. & Katila, T. (1997). Neuronal responses to magnetic stimulation reveal cortical reactivity and connectivity. *NeuroReport, 8*, 3537-3540.

Innocenti, G. M. (1981). The development of intehemispheric connections. *Trends in Neurosciences, 4*, 142-144.

Innocenti, G. M. (1986). What is so special about callosal connections? In F. Leporé, M. Ptito und H. Jasper (Hrsg.), *Two hemispheres - one brain: functions of the corpus callosum* (S. 75-81). New York: Alan R. Liss.

Innocenti, G. M. & Bressoud, R. (2003). Callosal axons and their development. In E. Zaidel und M. Iacoboni (Hrsg.), *The parallel brain: the cognitive neuroscience of the corpus callosum* (S. 11-26). Cambridge: MIT Press.

Ipata, A., Girelli, M., Miniussi, C. & Marzi, C. A. (1997). Interhemispheric transfer of visual information in humans: the role of different callosal channels. *Archives Italiennes de Biologie, 135*, 169-182.

Ito, R., Mori, S. & Melhem, E. R. (2002). Diffusion tensor brain imaging and tractography. *Neuroimaging Clinics of North America, 12*, 1-19.

Jäncke, L. (1992). Ein deutscher dichotischer Konsonant-Vokal-Recall- und Monitoring-Test: Reliabilität und Vergleich beider Prozeduren. *Zeitschrift für Neuropsychologie, 3*, 143-156.

Jäncke, L. (1996). The hand performance test with a modified time limit instruction enables the examination of hand performance asymmetries in adults. *Perceptual and Motor Skills, 82*, 735-738.

Jäncke, L. (2002). Does "callosal relay" explain ear advantage in dichotic monitoring? *Laterality, 7*, 309-320.

Jäncke, L. (2003a). Funktionale Links-rechts-Asymmetrien. In H. O. Karnath und P. Thier (Hrsg.), *Neuropsychologie* (S. 635-645). Berlin: Springer.

Jäncke, L. (2003b). Hirnanatomische Asymmetrien. In H. O. Karnath und P. Thier (Hrsg.), *Neuropsychologie* (S. 625-634). Berlin: Springer.

Jäncke, L. (2005). *Methoden der Bildgebung in der Psychologie und den kognitiven Neurowissenschaften*. Stuttgart: Kohlhammer.

Jäncke, L., Buchanan, T. W., Lutz, K. & Shah, N. J. (2001). Focused and nonfocused attention in verbal and emotional dichotic listening: an FMRI study. *Brain and Language, 78*, 349-363.

Jäncke, L., Staiger, J. F., Schlaug, G., Huang, Y. & Steinmetz, H. (1997). The relationship between corpus callosum size and forebrain volume. *Cerebral Cortex, 7*, 48-56.

Jäncke, L. & Steinmetz, H. (1994). Interhemispheric transfer time and corpus callosum size. *NeuroReport, 5*, 2385-2388.

Jäncke, L. & Steinmetz, H. (2003). Anatomical brain asymmetries and their relevance for functional asymmetries. In K. Hugdahl und R. J. Davidson (Hrsg.), *The asymmetrical brain* (S. 187-229). Cambridge: MIT Press.

Jäncke, L., Steinmetz, H. & Volkmann, J. (1992). Dichotic listening: what does it measure? *Neuropsychologia, 30*, 941-950.

Janowsky, J. S., Kaye, J. A. & Carper, R. A. (1996). Atrophy of the corpus callosum in Alzheimer's disease versus healthy aging. *Journal of the American Geriatrics Society, 44*, 798-803.

Jasper, H. H. (1958). The ten-twenty electrode system of the International Federation. *Electroencephalography and clinical Neurophysiology, 10*, 371-375.

Jeeves, M. A. & Silver, P. H. (1988). Interhemispheric transfer of spatial tactile information in callosal agenesis and partial commissurotomy. *Cortex, 24*, 601-604.

Jellison, B. J., Field, A., Medow, J., Lazar, M., Salamat, M. S. & Alexander, A. L. (2004). Diffusion tensor imaging of cerebral white matter: a pictorial review of physics, fiber tract anatomy, and tumor imaging patterns. *AJNR American Journal of Neuroradiology, 25*, 356-369.

Jezzard, P. & Clare, S. (2001). Principles of nuclear magnetic resonance and MRI. In P. Jezzard, P. M. Matthews und S. M. Smith (Hrsg.), *Functional MRI: an introduction to methods* (S. 67-92). Oxford: Oxford University Press.

John, R. S., Shields, C., Krahn, P. & Timney, B. (1987). The reliability of estimates of interhemispheric transmission times derived from unimanual and verbal responses latencies. *Human Neurobiology, 6*, 195-202.

Johnson, S. C., Farnworth, T., Pinkston, J. B., Bigler, E. D. & Blatter, D. D. (1994). Corpus callosum surface area across the human adult life span: effect of age and gender. *Brain Research Bulletin, 35*, 373-377.

Juraska, J. M. & Kopcik, J. R. (1988). Sex and environmental influences on the size and ultrastructure of the rat corpus callosum. *Brain Research, 450*, 1-8.

Kawaguchi, Y. (1992). Receptor subtypes involved in callosally-induced postsynaptic potentials in rat frontal agranular cortex in vitro. *Experimental Brain Research, 88*, 33-40.

Kertesz, A., Polk, M., Howell, J. & Black, S. E. (1987). Cerebral dominance, sex, and callosal size in MRI. *Neurology, 37*, 1385-1388.

Kim, J. H. Y., Ellman, A. & Juraska, J. M. (1996). A re-examination of sex differences in axon density and number in the splenium of the rat copus callosum. *Brain Research, 740*, 47-57.

Kim, J. H. Y. & Juraska, J. M. (1997). Sex differences in the development of axon number in the splenium of the rat corpus callosum from postnatal day 15 through 60. *Developmental Brain Research, 102*, 77-85.

Kimura, D. (1961a). Cerebral dominance and the perception of verbal stimuli. *Canadian Journal of Psychology, 15*, 166-171.

Kimura, D. (1961b). Some effects of temporal-lobe damage on auditory perception. *Canadian Journal of Psychology, 15*, 156-165.

Kimura, D. (1967). Functional asymmetry of the brain in dichotic listening. *Cortex, 3*, 163-178.

Kingsley, P. B. & Monahan, W. G. (2005). Contrast-to-noise ratios of diffusion anisotropy indices. *Magnetic Resonance in Medicine, 53*, 911-918.

Kinsbourne, M. (1970a). The cerebral basis of lateral asymmetries in attention. *Acta Psychologia, 33*, 193-201.

Kinsbourne, M. (1970b). A model for the mechanism of unilateral neglect of space. *Transactions of the American Neourological Association, 95*, 143-146.

Kinsbourne, M. (2003). The corpus callosum equilibrates the cerebral hemispheres. In E. Zaidel und M. Iacoboni (Hrsg.), *The parallel brain: the cognitive neuroscience of the corpus callosum* (S. 271-281). Cambridge: MIT Press.

Kinsbourne, M. & Hiscock, M. (1983). Asymmetries of dual-task performance. In J. B. Hellige (Hrsg.), *Cerebral hemisphere asymmetry: method, theory, and application* (S. 255-334). New York: Praeger.

Kinsbourne, M., Swanson, J. M. & Ledlow, A. (1977). Measuring interhemispheric transfer time in man. *Transactions of the American Neurological Association, 102*, 163-167.

Klingberg, T., Vaidya, C. J., Gabrieli, J. D. E., Moseley, M. & Hedehus, M. (1999). Myelination and organization of the frontal white matter in children: a diffusion tensor MRI study. *NeuroReport, 10*, 2817-2821.

Klöppel, S. & Büchel, C. (2005). Alternatives to the Wada test: a critical view of functional magnetic resonance imaging in preoperative use. *Current Opinion in Neurology, 18*, 418-423.

Knecht, S., Deppe, M., Dräger, B., Bobe, H., Lohmann, H., Ringelstein, E. B. & Henningsen, H. (2000a). Language lateralization in healthy right-handers. *Brain, 123*, 74-81.

Knecht, S., Dräger, B., Deppe, M., Bobe, H., Lohmann, H., Flöel, A., Ringelstein, E. B. & Henningsen, H. (2000b). Handedness and hemispheric language dominance in healthy humans. *Brain, 123*, 2512-2518.

Knecht, S., Flöel, A., Dräger, B., Breitenstein, C., Sommer, J., Henningsen, H., Ringelstein, E. B. & Pascual-Leone, A. (2002). Degree of language lateralization determines susceptibility to unilateral brain lesions. *Nature Neuroscience, 5*, 695-699.

Knyazeva, M. G. & Innocenti, G. M. (2001). EEG coherence studies in the normal brain and after early-onset cortical pathologies. *Brain Research Reviews, 36*, 119-128.

Koch, M. A., Norris, D. G. & Hund-Georgiadis, M. (2002). An investigation of functional and anatomical connectivity using magnetic resonance imaging. *NeuroImage, 16*, 241-250.

Kretschmann, H. J. & Weinrich, W. (1991). *Klinische Neuroanatomie und kranielle Bilddiagnostik* (2. Ausgabe). Stuttgart: Georg Thieme Verlag.

Kreuder, F., Walter, C., Schweiger, E. & Wittling, W. (2003). Computational method for automatic analysis of functional activation in specific brain areas (Brodmann) in fMRI studies. *Journal of Psychophysiology, 17*, 163.

Kreuder, F., Walter, C., Westerhausen, R., Woerner, W., Wittling, R. A., Schweiger, E. & Wittling, W. (2004). Methodische Aspekte zur Bestimmung der Hemisphärendominanz mit funktioneller Kernspinbildgebung am Beispiel sprachlicher Verarbeitungsprozesse. In T. Rammsayer, S. Grabianowski und S. Troche (Hrsg.), *44. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Psychologie, Göttingen, 26. bis 30. September 2004* (S. 81). Lengerich: Pabst Science Publishers.

Kubicki, M., Westin, C. F., Maier, S. E., Frumin, M., Nestor, P. G., Salisbury, D. F., Kikinis, R., Jolesz, F. A., McCarley, R. W. & Shenton, M. E. (2002). Uncinate fasciculus findings in schizophrenia - A magnetic-resonance diffusion tensor imaging study. *American Journal of Psychiatry, 159*, 813-820.

Kubicki, M., Westin, C. F., Nestor, P. G., Wible, C. G., Frumin, M., Maier, S. E., Kikinis, R., Jolesz, F. A., McCarley, R. W. & Shenton, M. E. (2003). Cingulate fasciculus integrity disruption in schizophrenia: a magnetic resonance diffusion tensor imaging study. *Biological Psychiatry, 54*, 1171-1180.

Kumar, S. S. & Huguenard, J. R. (2001). Properties of excitatory synaptic connections mediated by the corpus callosum in the developing rat neocortex. *Journal of Neurophysiology, 86*, 2973-2985.

La Mantia, A. S. & Rakic, P. (1990a). Axon overproduction and elimination in the corpus callosum of the developing rhesus monkey. *Journal of Neuroscience, 10*, 2156-2175.

La Mantia, A. S. & Rakic, P. (1990b). Cytological and quantitative characteristics of four commisures in the rhesus monkey. *The Journal of Comparative Neurology, 291*, 520-537.

Laissy, J. P., Patrux, B., Duchateau, C., Hannequin, D., Hugonet, P., Ait-Yahia, H. & Thiebot, J. (1993). Midsagittal MR measurements of the corpus callosum in healthy subjects and diseased patients: a prospective survey. *AJNR American Journal of Neuroradiology, 14*, 145-154.

Lazar, M., Weinstein, D. M., Tsuruda, J. S., Hasan, K. M., Arfanakis, K., Meyerand, M. E., Badie, B., Rowley, H. A., Haughton, V., Field, A. & Alexander, A. L. (2003). White matter tractography using diffusion tensor deflection. *Human Brain Mapping, 18*, 306-321.

Le Bihan, D. (1991). Molecular diffusion nuclear magnetic resonance imaging. *Magnetic Resonance Quarterly, 7*, 1-30.

Le Bihan, D. (1995). Molecular diffusion, tissue microdynamics and microstructure. *NMR in Biomedicine, 8*, 375-386.

Le Bihan, D. (2003). Looking into the functional architecture of the brain with diffusion MRI. *Nature Reviews Neuroscience, 4*, 469-480.

Le Bihan, D. & Basser, P. J. (1995). Molecular diffusion and nuclear magnetic resonance. In D. LeBihan (Hrsg.), *Diffusion and perfusion magnetic resonance imaging.* (S. 5-17). New York: Raven Press.

Le Bihan, D., Mangin, J. F., Poupon, C., Clark, C. A., Pappata, S., Molko, N. & Chabriat, H. (2001). Diffusion tensor imaging: concepts and applications. *Journal of Magnetic Resonance Imaging, 13*, 534-546.

Le Bihan, D. & van Zijl, P. (2002). From the diffusion coefficient to the diffusion tensor. *NMR in Biomedicine, 15*, 431-434.

Ledlow, A., Swanson, J. M. & Kinsbourne, M. (1978). Differences in reaction times and average evoked potentials as a function of direct and indirect neural pathways. *Annals of Neurology, 3*, 525-530.

Lee, J. L., Chen, Y. & Schlaug, G. (2003). Corpus callosum: musician and gender effects. *NeuroReport, 14*, 205-209.

Lehéricy, S., Cohen, L., Bazin, B., Samson, S., Giacomini, E., Rougetet, R., Hertz-Pannier, L., LeBihan, D., Narsault, C. & Baulac, M. (2000). Functional MR

evaluation of temporal and frontal language dominance compared with the Wada test. *Neurology, 54*, 1625-1633.

Lezak, M. D. (1995). *Neuropsychological assessment* (3. Ausgabe). New York: Oxford University Press.

Liederman, J. (1995). A reinterpretation of the split-brain syndrome: implications for the function of corticocortical fibers. In R. J. Davidson und K. Hugdahl (Hrsg.), *Brain asymmetry* (S. 451-490). Cambridge: MIT Press.

Liederman, J. (2003). A plan for the empirical evaluation of the coactivation/equilibration model of callosal function. In E. Zaidel und M. Iacoboni (Hrsg.), *The parallel brain: the cognitive neuroscience of the corpus callosum* (S. 282-286). Cambridge: MIT Press.

Lindeboom, J. & ter Horst, R. (1988). Interhemispheric disconnection effects in multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry, 51*, 1445-1447.

Lines, C. R., Rugg, M. D. & Milner, A. D. (1984). The effect of stimulus intensity on visual evoked potential estimates of interhemispheric transmission time. *Experimental Brain Research, 57*, 89-98.

Lüders, E., Rex, D. E., Narr, K. L., Woods, R. P., Jäncke, L., Thompson, P. M., Mazziotta, J. C. & Toga, A. W. (2003). Relationships between sulcal asymmetries and corpus callosum size: gender and handedness effects. *Cerebral Cortex, 13*, 1084-1093.

Mack, C. M., Boehm, G. W., Berrebi, A. S. & Denenberg, V. H. (1995). Sex differences in the distribution of axon types within the genu of the rat corpus callosum. *Brain Research, 697*, 152-156.

Madden, D. J., Whiting, W. L., Huettel, S. A., White, L. E., MacFall, J. R. & Provenzale, J. M. (2004). Diffusion tensor imaging of adult age differences in cerebral white matter: relation to response time. *NeuroImage, 21*, 1174-1181.

Mall, F. P. (1909). On several anatomical characters of the human brain, said to vary according to race and sex, with especial reference to the weight of the frontal lobe. *American Journal of Anatomy, 9*, 1-32.

Malmivuo, J. & Plonsey, R. (1995). *Bioelectromagnetism - Principles and applications of bioelectric and biomagnetic fields*. New York: Oxford University Press.

Mangun, G. R., Luck, S. J., Gazzaniga, M. S. & Hillyard, S. A. (1991). Electrophysiological measures of interhemispheric transfer of visual information: studies of split-brain patients. *Society of Neuroscience Abstracts, 17*, 340.

Margolis, A., Donkervoort, M., Kinsbourne, M. & Peterson, B. S. (2006). Interhemispheric connectivity and executive functioning in adults with Tourette syndrome. *Neuropsychology, 20*, 66-76.

Martin, K. M., Papadakis, N. G., Huang, C. L., Hall, L. D. & Carpenter, T. A. (1999). The reduction of the sorting bias in the eigenvalues of the diffusion tensor. *Magnetic Resonance Imaging, 17*, 893-901.

Marzi, C. A., Bisiacchi, P. & Nicoletti, R. (1991). Is interhemispheric transfer of visuomotor information asymmetric? Evidence from a meta-analysis. *Neuropsychologia, 29*, 1163-1177.

Marzi, C. A., Bongiovanni, L. G., Miniussi, C. & Smania, N. (2003). Effects of partial callosal and unilateral cortical lesions on interhemispheric transfer. In E. Zaidel und M. Iacoboni (Hrsg.), *The parallel brain: the cognitiv neuroscience of the corpus callosum* (S. 287-295). Cambridge: MIT Press.

Masutani, Y., Aoki, S., Abe, O., Hayashi, N. & Otomo, K. (2003). MR diffusion tensor imaging: recent advance and new techniques for diffusion tensor visualization. *European Journal of Radiology, 46*, 53-66.

Matthews, P. M. (2001). An introduction to functional magnetic resonance imaging of the brain. In P. Jezzard, P. M. Matthews und S. M. Smith (Hrsg.), *Functional MRI: an introduction to methods* (S. 3-34). Oxford: Oxford University Press.

McGraw, P., Liang, L. X. & Provenzale, J. M. (2002). Evaluation of normal age-related changes in anisotropy during infancy and childhood as shown by diffusion tensor imaging. *AJR American Journal of Roentgenology, 179*, 1515-1522.

Meier-Ruge, W., Ulrich, J., Brühlmann, M. & Meier, E. (1992). Age-related white matter atrophy in the human brain. *Annals of the New York Academy of Sciences, 673*, 260-269.

Melhem, E. R., Mori, S., Mukundan, G., Kraut, M. A., Pomper, M. G. & van Zijl, P. C. M. (2002). Diffusion tensor MR imaging of the brain and white matter tractography. *AJR American Journal of Roentgenology, 178*, 3-16.

Meyer, B. U., Röricht, S., Gräfin von Einsiedel, H., Kruggel, F. & Weindl, A. (1995). Inhibitory and excitatory interhemispheric transfers between motor cortical areas in normal humans and patients with abnormalities of the corpus callosum. *Brain, 118*, 429-440.

Miller, M. W., Astley, S. J. & Clarren, S. K. (1999). Number of axons in the corpus callosum of the mature macaca nemestrina: increases caused by prenatal exposure to ethanol. *The Journal of Comparative Neurology, 412*, 123-131.

Milner, B., Taylor, L. & Sperry, R. W. (1968). Lateralized suppression of dichotically presented digits after commissural section in man. *Science, 161*, 184-186.

Mitchell, T. N., Free, S. L., Merschhemke, M., Lemieux, L., Sisodiya, S. M. & Shorvon, S. D. (2003). Reliable callosal measurement: population normative data confirm sex-related differences. *AJNR American Journal of Neuroradiology, 24*, 410-418.

Moffat, S. D., Hampson, E. & Lee, D. H. (1998). Morphology of the planum temporale and corpus callosum in left handers with evidence of left and right hemisphere speech representation. *Brain, 121*, 2369-2379.

Montplaisir, J., Nielsen, T., Cote, J., Boivin, D., Rouleau, I. & Lapierre, G. (1990). Interhemispheric EEG coherence before and after partial callosotomy. *Clinical Electroencephalography, 21*, 42-47.

Moonen, C. T. W., van Zijl, P. C. M., Le Bihan, D. & DesPres, D. (1990). In vivo diffusion spectroscopy: 31P application to phosphorus metabolites in muscle. *Magnetic Resonance in Medicine, 13*, 467-477.

Mori, S., Crain, B. J., Chacko, V. P. & van Zijl, P. C. M. (1999). Three-dimensional tracking of axonal projections in the brain by magnetic resonance imaging. *Annals of Neurology, 45*, 265-269.

Mori, S. & van Zijl, P. C. M. (2002). Fiber tracking: principles and strategies - a technical review. *NMR in Biomedicine, 15*, 468-480.

Moseley, M., Bammer, R. & Illes, J. (2002). Diffusion-tensor imaging of cognitive performance. *Brain and Cognition, 50*, 396-413.

Mukherjee, P., Miller, J. H., Shimony, J. S., Conturo, T. E., Lee, B. C. P., Almli, C. R. & Mckinstry, R. C. (2001). Normal brain maturation during childhood - Developmental trends characterized with diffusion-tensor imaging. *Radiology, 221*, 349-358.

Mukherjee, P., Miller, J. H., Shimony, J. S., Philip, J. V., Nehra, D., Snyder, A. Z., Conturo, T. E., Neil, J. J. & Mckinstry, R. C. (2002). Diffusion-tensor MR-imaging of gray and white matter development during normal human brain maturation. *AJNR American Journal of Neuroradiology, 23*, 1445-1456.

Nair, G., Tanahashi, Y., Low, H. P., Billings-Gagliardi, S., Schwartz, W. J. & Duong, T. Q. (2005). Myelination and long diffusion times alter diffusion-tensor-imaging contrast in myelin-deficient shiverer mice. *NeuroImage, 28*, 165-174.

Nalcaci, E., Basar-Eroglu, C. & Stadler, M. (1999). Visual evoked potential interhemispheric transfer time in different frequency bands. *Clinical Neurophysiology, 110*, 71-81.

Neil, J. J., Miller, J., Mukherjee, P. & Hüppi, P. S. (2002). Diffusion tensor imaging of normal and injured developing human brain - a technical review. *NMR in Biomedicine., 15*, 543-552.

Neil, J. J., Shiran, S. I., Mckinstry, R. C., Schefft, G. L., Snyder, A. Z., Almli, C. R., Akbudak, E., Aronovitz, J. A., Miller, J. P., Lee, B. C. P. & Conturo, T. E.

(1998). Normal brain in human newborns: apparent diffusion coefficient and diffusion anisotropy measured by using diffusion tensor MR imaging. *Radiology, 209*, 57-66.

Nunes, R. G., Jezzard, P. & Clare, S. (2005). Investigations on the efficiency of cardiac-gated methods for the acquisition of diffusion-weighted images. *Journal of Magnetic Resonance, 177*, 102-110.

Nunez, P. L., Srinivasan, R., Westdorp, A. F., Wijesinghe, R. S., Tucker, D. M., Silberstein, R. B. & Cadusch, P. J. (1997). EEG coherency I: statistics, refernce electrode, volume conduction, Laplacians, cortical imaging, and interpretation at multiple scales. *Electroencephalography and clinical Neurophysiology, 103*, 499-515.

Nusbaum, A. O., Tang, C. Y., Buchsbaum, M. S., Wei, T. C. & Atlas, S. W. (2001). Regional and global changes in cerebral diffusion with normal aging. *AJNR American Journal of Neuroradiology, 22*, 136-142.

Oka, S., Miyamoto, O., Janjua, N. A., Honjo-Fujiwara, N., Ohkawa, M., Nagao, S., Kondo, H., Minami, T., Toyoshima, T. & Itano, T. (1999). Re-evaluation of sexual dimorphism in human corpus callosum. *NeuroReport, 10*, 937-940.

O'Kusky, J., Strauss, E., Kosaka, B., Wada, J., Li, D., Druhan, M. & Petrie, J. (1988). The corpus callosum is larger with right-hemisphere cerebral speech dominance. *Annals of Neurology, 24*, 379-383.

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

Olivares, R., Montiel, J. & Aboitiz, F. (2001). Species differences and similarities in the fine structure of the mammalian corpus callosum. *Brain, Behavior and Evolution, 57*, 98-105.

Oppenheim, J. S., Skerry, J. E., Tramo, M. J. & Gazzaniga, M. S. (1989). Magnetic resonance imaging morphology of the corpus callosum in monozygotic twins. *Annals of Neurology, 26*, 100-104.

Pandya, D. N., Karol, E. A. & Heilbronn, D. (1971). The topographical distribution of interhemispheric projections in the corpus callosum of the rhesus monkey. *Brain Research, 32*, 31-43.

Pandya, D. N. & Seltzer, B. (1986). The topography of commisural fibers. In F. Leporé,, M. Ptito und H. Jasper (Hrsg.), *Two hemispheres - one brain: functions of the corpus callosum* (S. 47-73). New York: Alan R. Liss.

Papadakis, N. G., Xing, D., Houston, G. C., Smith, J. M., Smith, M. I., James, M. F., Parsons, A. A., Huang, C. L. H., Hall, L. D. & Carpenter, T. A. (1999). A study of rotationally invariant and symmetric indices of diffusion anisotropy. *Magnetic Resonance Imaging, 17*, 881-892.

Parker, G. J. M. (2004). Analysis of MR diffusion weighted images. *The British Journal of Radiology, 77*, S176-S185.

Parker, G. J. M., Wheeler-Kingshott, C. A. & Barker, G. J. (2002). Estimating distributed anatomical connectivity using fast marching methods and diffusion tensor imaging. *IEEE Transactions on Medical Imaging, 21*, 505-512.

Peled, S., Gudbjartsson, H., Westin, C. F., Kikines, R. & Jolesz, F. A. (1998). Magnetic resonance imaging shows orientation and asymmetry of white matter fiber tracts. *Brain Research, 780*, 27-33.

Pelletier, J., Habib, M., Lyon-Caen, O., Salamon, G., Poncet, M. & Khalil, R. (1993). Functional and magnetic resonance imaging correlates of callosal involvement in multiple sclerosis. *Archives of Neurology, 50*, 1077-1082.

Peters, A. & Sethares, C. (2002). Aging and the myelinated fibers in prefrontal cortex and corpus callosum of the monkey. *The Journal of Comparative Neurology, 442*, 277-291.

Peters, M. (1991). Sex differences in human brain size and the general meaning of differences in brain size. *Canadian Journal of Psychology, 45*, 507-522.

Peters, M. (1995). Handedness and its relation to other indices of cerebral lateralization. In R. J. Davidson und K. Hugdahl (Hrsg.), *Brain asymmetry* (S. 183-214). Cambridge: MIT Press.

Peters, M., Oeltze, S., Seminowicz, D., Steinmetz, H., Koeneke, S. & Jancke, L. (2002). Division of the corpus callosum into subregions. *Brain and Cognition, 50*, 62-72.

Pfefferbaum, A. & Sullivan, E. V. (2003). Increased brain white matter diffusivity in normal adult aging: relationship to anisotropy and partial voluming. *Magnetic Resonance in Medicine, 49*, 953-961.

Pfefferbaum, A., Sullivan, E. V. & Carmelli, D. (2001). Genetic-regulation of regional microstructure of the corpus callosum in late-life. *NeuroReport, 12*, 1677-1681.

Pfefferbaum, A., Sullivan, E. V. & Carmelli, D. (2004). Morphological changes in aging brain structures are differentielly affected by time-linked environmental influences despite strong genetic stability. *Neurobiology of Aging, 25*, 175-183.

Pfefferbaum, A., Sullivan, E. V., Hedehus, M., Adalsteinsson, E., Lim, K. O. & Moseley, M. (2000a). In vivo detection and functional correlates of white matter microstructural disruption in chronic alcoholism. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 24*, 1214-1221.

Pfefferbaum, A., Sullivan, E. V., Hedehus, M., Lim, K. O., Adalsteinsson, E. & Moseley, M. (2000b). Age-related decline in brain white-matter anisotropy measured with spatially corrected echo-planar diffusion tensor imaging. *Magnetic Resonance in Medicine, 44*, 259-268.

Picton, T. W., Lins, O. G. & Scherg, M. (1995). The recording and analysis of event-related potentials. In F. Boller und J. Grafman (Hrsg.), *Handbook of Neuropsychology* (Vol. 10, S. 3-73). Amsterdam: Elsevier.

Pierpaoli, C. & Basser, P. J. (1996). Toward a quantitative assessment of diffusion anisotropy. *Magnetic Resonance in Medicine, 36*, 893-906.

Pierpaoli, C., Jezzard, P., Basser, P. J., Barnett, A. & DiChiro, G. (1996). Diffusion tensor MR imaging of the human brain. *Radiology, 201*, 637-648.

Poffenberger, A. T. (1912). Reaction time to retinal stimulation with special references to the time lost in conduction through nerve centers. *Archives of Psychology, 23*, 1-73.

Pollmann, S., Lepsien, J., Hugdahl, K. & von Cramon, D. Y. (2004). Auditory target detection in dichotic listening involves the orbitofrontal and hippocampal paralimbic belts. *Cerebral Cortex, 14*, 903-913.

Pollmann, S., Maertens, M., von Cramon, D. Y., Lepsien, J. & Hugdahl, K. (2002). Dichotic listening in patients with splenial and nonsplenial callosal lesions. *Neuropsychology, 16*, 56-64.

Poonawalla, A. H. & Zhou, X. J. (2004). Analytical error propagation in diffusion anisotropy calculations. *Journal of Magnetic Resonance Imaging, 19*, 489-498.

Porter, R. & Lemon, R. N. (1993). *Corticospinal function and voluntary movement*. Oxford: Claredon Press

Pozzilli, C., Bastianello, S., Bozzao, A., Pierallini, A., Giubilei, F., Argentino, C. & Bozzao, L. (1994). No differences in corpus callosum size by sex and aging. A quantitative study using magnetic resonance imaging. *Journal of Neuroimaging, 4*, 218-221.

Prayer, D., Roberts, T., Barkovich, A. J., Prayer, L., Kucharczyk, J., Moseley, M. & Arieff, A. (1997). Diffusion-weighted MRI of myelination in the rat brain following treatment with gonadal hormones. *Neuroradiology, 39*, 320-325.

Preuss, U. W., Meisenzahl, E. M., Frodl, T., Zetzsche, T., Holder, J., Leinsinger, G., Hegerl, U., Hahn, K. & Möller, H. J. (2002). Handedness and corpus callosum morphology. *Psychiatry Research Neuroimaging, 116*, 33-42.

Price, G., Bagary, M. S., Cercignani, M., Altmann, D. R. & Ron, M. A. (2005). The corpus callosum in first episode schizophrenia: a diffusion tensor imaging study. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry, 76*, 585-587.

Pritzel, M. (2003). Händigkeit. In H. O. Karnath und P. Thier (Hrsg.), *Neuropsychologie* (S. 647-652). Berlin: Springer.

Pujol, J., Deus, J., Losilla, J. M. & Capdevila, A. (1999). Cerebral lateralization of language in normal left-handed people studied by functional MRI. *Neurology, 52*, 1038-1043.

Pujol, J., Vendrell, P., Junque, C., Marti-Vilalta, J. L. & Capdevila, A. (1993). When does human brain development end? Evidence of corpus callosum growth up to adulthood. *Annals of Neurology, 34*, 71-75.

Rakic, P. & Yakovlev, P. I. (1968). Development of the corpus callosum and cavum septi in man. *The Journal of Comparative Neurology, 132*, 45-72.

Rao, S. M., Bernardin, L., Leo, G. J., Ellington, L., Ryan, S. B. & Burg, L. S. (1989). Cerebral disconnection in multiple sclerosis. Relationship to atrophy of the corpus callosum. *Archives of Neurology, 46*, 918-920.

Rasmussen, T. & Milner, B. (1977). The role of early left-brain injury in determining lateralization of cerebral speech functions. *Annals of the New York Academy of Science, 299*, 355-369.

Rauch, R. A. & Jinkins, J. R. (1994). Analysis of cross-sectional area measurements of the corpus callosum adjusted for brain size in male and female subjects from childhood to adulthood. *Behavioural Brain Research, 64*, 65-78.

Reinarz, S. J., Coffman, C. E., Smoker, W. R. K. & Godersky, J. C. (1988). MR imaging of the corpus callosum: normal and pathologic findings and correlation with CT. *AJR American Journal of Roentgenology, 151*, 791-798.

Reinvang, I., Bakke, S. J., Hugdahl, K., Karlsen, N. R. & Sundet, K. (1994). Dichotic listening performance in relation to callosal area on the MRI scan. *Neuropsychology, 8*, 445-450.

Ringo, J. L., Doty, R. W., Demeter, S. & Simard, P. Y. (1994). Time is of the essence: a conjecture that hemispheric specialization arises from interhemispheric conduction delay. *Cerebral Cortex, 4,* 331-343.

Rink, P. A. (2001). *Magnetic Resonance in Medicine* (4. Ausgabe). Oxford: Blackwell Science.

Risse, G. L., Gates, J., Lund, G., Maxwell, R. & Rubens, A. (1989). Interhemispheric transfer in patients with incomplete section of the Corpus callosum. *Archives of Neurology, 46*, 437-443.

Risse, G. L., Gates, J. R. & Fangman, M. C. (1997). A reconsideration of bilateral language representation based on the intracarotid amobarbitural procedure. *Brain and Cognition, 33*, 118-132.

Rockland, K. S. & Pandya, D. N. (1986). Topography of occipital lobe commissural connections in the rhesus monkey. *Brain Research, 365*, 174-178.

Ronen, I., Ugurbil, K. & Kim, D. S. (2005). How does DWI correlate with white matter structures? *Magnetic Resonance in Medicine, 54*, 317-323.

Rorden, C. & Brett, M. (2000). Sterotaxic display of brain lesions. *Behavioral Neurology, 12* 191-200.

Rosen, G. D., Sherman, G. F. & Galaburda, A. M. (1989). Interhemispheric connections differ between symmetrical and asymmetrical brain regions. *Neuroscience, 33*, 525-533.

Rubens, A. B., Froehling, B., Slater, G. & Anderson, D. (1985). Left ear suppression on verbal dichotic tests in patients with multiple sclerosis. *Annals of Neurology, 18*, 459-463.

Rueckert, L., Appolonio, I., Grafman, J., Jezzard, P., Johnson, R., LeBihan, D. & Turner, R. (1994). Magnetic resonance imaging functional activation of left frontal cortex during covert word production. *Journal of Neuroimaging, 4* 67-70.

Rugg, M. D., Milner, A. D. & Lines, C. R. (1985). Visual evoked potentials to lateralised stimuli in two cases of callosal agenesis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry, 48*, 367-373.

Rutten, G. J. M., Ramsey, N. F., van Rijen, P. V., Alpherts, W. C. & van Veelen, C. W. M. (2002). FMRI-determined language lateralization in patients with unilateral or mixed language dominance according to the wada test. *NeuroImage, 17*, 447-460.

Saint-Amour, D., Leporé, F., Lassonde, M. & Guillemot, J. P. (2004). Effective binocular integration at the midline requires the corpus callosum. *Neuropsychologia, 42*, 164-174.

Saint-Amour, D., Saron, C. D., Schroeder, C. E. & Foxe, J. J. (2005). Can whole brain nerve conduction velocity be derived from surface-recorded visual evoked potentials? A re-examination of Reed, Vernon, and Johnson (2004). *Neuropsychologia, 43*, 1838-1844.

Salat, D., Tuch, D. S., Greve, D. N., van der Kouwe, A. J. W., Hevelone, N. D., Zaleta, A. K., Rosen, B. R., Fischl, B., Corkin, S., Diana Rosas, H. & Dale, A. M. (2005). Age-related alterations in white matter microstructure measured by diffusion tensor imaging. *Neurobiology of Aging, 26*, 1215-1227.

Salmaso, D. & Longoni, A. M. (1985). Problems in the assessment of hand preference. *Cortex, 21*, 533-549.

Saron, C. D. & Davidson, R. J. (1989). Visual evoked potential measures of interhemispheric transfer time in humans. *Behavioral Neuroscience, 103*, 1115-1138.

Saron, C. D., Foxe, J. J., Schroeder, C. E. & Vaughan, H. G. (2003a). Complexities of interhemispheric communication in sensorimotor tasks revealed by high-density event-related potential mapping. In K. Hugdahl und R. J. Davidson (Hrsg.), *The asymmetrical brain* (S. 341-408). Cambridge: MIT Press.

Saron, C. D., Foxe, J. J., Simpson, G. V. & Vaughan, H. G. (2003b). Interhemispheric visuomotor activation: spatiotemporal electrophysiology related to reaction time. In E. Zaidel und M. Iacoboni (Hrsg.), *The parallel brain: the cognitive neuroscience of the corpus callosum* (S. 171-219). Cambridge: MIT Press.

Savage, C. R. & Thomas, D. G. (1993). Informatin processing and interhemispheric transfer in left- and right-handed adults. *International Journal of Neuroscience, 71*, 201-219.

Scamvougeras, A., Kigar, D. L., Jones, D., Weinberger, D. R. & Witelson, S. F. (2003). Size of the human corpus callosum is genetically determined: an MRI study in mono and dizygotic twins. *Neuroscience Letters, 338*, 91-94.

Schlaug, G., Jäncke, L., Huang, Y., Staiger, J. F. & Steinmetz, H. (1995). Increased corpus callosum size in musicians. *Neuropsychologia, 33*, 1047-1055.

Schmithorst, V. J. & Wilke, M. (2002). Differences in white matter architecture between musicians and non-musicians - A diffusion tensor imaging study. *Neuroscience Letters, 321*, 57-60.

Schulte, T., Pfefferbaum, A. & Sullivan, E. V. (2004). Parallel interhemispheric processing in aging and alcoholism: relation to corpus callosum size. *Neuropsychologia, 42*, 257-271.

Schulte, T., Sullivan, E. V., Muller-Oehring, E. M., Adalsteinsson, E. & Pfefferbaum, A. (2005). Corpus callosal microstructural integrity influences interhemispheric processing: a diffusion tensor imaging study. *Cerebral Cortex, 15*, 1384-1392.

Schüz, A. & Preißl, H. (1996). Basic connectivity of the cerebral cortex and some considerations on the corpus callosum. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 20*, 567-570.

Schwartz, E. D., Cooper, E. T., Fan, Y., Jawad, A. F., Chin, C. L., Nissanov, J. & Hackney, D. B. (2005). MRI diffusion coefficients in spinal cord correlate with axon morphometry. *NeuroReport, 16*, 73-76.

Schwartz, M. L. & Goldman-Rakic, P. S. (1982). Single cortical neurons have axon collaterals to ipsilateral and contralateral cortex in fetal and adult primates. *Nature, 299*, 154-155.

Sergent, J. & Myers, J. J. (1985). Manual, blowing, and verbal simple reactions to lateralized flashes of light in commissurotomized patients. *Perception and Psychophysics, 37*, 571-578.

Shapleske, J., Rossell, S. L., Woodruff, P. W. & David, A. S. (1999). The planum temporale: a systematic, quantitative review of its structural, functional and clinical significance. *Brain Research Reviews, 29*, 26-49.

Shin, Y. W., Jin, K. D., Hyon, H. T., Park, H. J., Moon, W. J., Chul, C. E., Min, L. J., Young, K., I, Kim, S. I. & Soo, K. J. (2005). Sex differences in the human corpus callosum: diffusion tensor imaging study. *NeuroReport, 16*, 795-798.

Shrout, P. E. & Fleiss, J. L. (1979). Intraclass correlations: uses in assessing rater reliability. *Psychological Bulletin, 2*, 420-428.

Sidtis, J. J. & Gazzaniga, M. S. (1983). Competence versus performance after callosal section: looks can be deceiving. In J. B. Hellige (Hrsg.), *Cerebral hemisphere asymmetry: method, theory, and application* (S. 152-176). New York: Praeger.

Simkins-Bullock, J. (2000). Beyond speech lateralization: a review of variability, reliabiliy, and validity of the intracarotid amobarbital procedure and its nonlanguage uses in epilepsy surgery candidates. *Neuropsychology Review, 10*, 41-74.

Skare, S., Li, T. Q., Nordell, B. & Ingvar, M. (2000). Noise considerations in the determination of diffusion tensor anisotropy. *Magnetic Resonance Imaging, 18*, 659-669.

Smith, R. J. (2005). Relative size versus controlling for size. Interpretation of ratios on sexual dimorphism in the human corpus callosum. *Current Anthropology, 46*, 249-273.

Smith, S. M. (2001). Preparing fMRI data for statistical analysis. In P. Jezzard, P. M. Matthews und S. M. Smith (Hrsg.), *Functional MRI: an introduction to methods* (S. 229-241). Oxford: Oxford University Press.

Smithson, M. (2003). *Confidence intervals*. Thousand Oaks: Sage Puplications.

Song, S. K., Sun, S. W., Ramsbottom, M. J., Chang, C., Russell, J. & Cross, A. H. (2002). Dysmyelination revealed through MRI as increased radial (but unchanged axial) diffusion of water. *NeuroImage, 17*, 1429-1436.

Song, S. K., Yoshino, J., Le, T. Q., Lin, S. J., Sun, S. W., Cross, A. H. & Armstrong, R. C. (2005). Demyelination increases radial diffusivity in corpus callosum of mouse brain. *NeuroImage, 26*, 132-140.

Sparks, R. & Geschwind, N. (1968). Dichotic Listening in man after section of neocortical commissures. *Cortex, 4* 3-16.

Sperry, R. W. (1962). Some general aspects of interhemispheric integration. In V. B. Mountcastle (Hrsg.), *Interhemispheric relations and cerebral dominance* (S. 43-49). Baltimore: The John Hopkins Press.

Sperry, R. W. (1964). The great cerebral commissure. *Sientific American, 210* 42-52.

Sperry, R. W., Gazzaniga, M. S. & Bogen, J. E. (1969). Interhemispheric relationships: the neocortical commissures; syndromes of hemisphere disconnection. In P. J. Vinken und G. W. Bruyn (Hrsg.), *Handbook of clinical Neurology* (Vol. 4, S. 273-290). Amsterdam: North-Holland Publishing Company.

Springer, J. A., Binder, J. R., Hammeke, T. A., Swanson, S. J., Frost, D. O., Bellgowan, P. S., Brewer, C. C., Perry, H. M., Morris, G. L. & Mueller, W. M. (1999). Language dominance in neurologically normal and epilepsy subjects: a functional MRI study. *Brain, 122*, 2033-2045.

Springer, S. P. & Gazzaniga, M. S. (1975). Dichotic testing of partial and complete split brain subjects. *Neuropsychologia, 13*, 341-346.

Stančák, A., Cohen, E. R., Seidler, R. D., Duong, T. Q. & Kim, S. G. (2003). The size of corpus callosum correlates with functional activation of medial motor cortical areas in bimanual and unimanual movements. *Cerebral Cortex, 13*, 475-485.

Stančák, A., Hoechstetter, K., Tintera, J., Vrana, J., Rachmanova, R., Kralik, J. & Scherg, M. (2002a). Source activity in the human secondary somatosensory cortex depends on the size of corpus callosum. *Brain Research, 936*, 47-57.

Stančák, A., Lucking, C. H. & Kristeva-Feige, R. (2002b). The size of corpus callosum and functional connectivities of cortical regions in finger and shoulder movements. *Cognitive Brain Research, 13*, 61-74.

Stančák, A., Lücking, C. H. & Kristeva-Feige, R. (2000). Lateralization of movement-related potentials and the size of corpus callosum. *NeuroReport, 11*, 329-332.

Steinmetz, H., Jäncke, L., Kleinschmidt, A., Schlaug, G., Volkmann, J. & Huang, Y. (1992). Sex but no hand differences in the isthmus of the corpus callosum. *Neurology, 42*, 749-752.

Steinmetz, H., Staiger, J. F., Schlaug, G., Huang, Y. & Jäncke, L. (1995). Corpus callosum and brain volume in women and men. *NeuroReport, 6*, 1002-1004.

Suganthy, J., Raghuram, L., Antonisamy, B., Vettivel, S., Madhavi, C. & Koshi, R. (2003). Gender- and age-related differences in the morphology of the corpus callosum. *Clinical Anatomy, 16*, 396-403.

Sugishita, M., Otomo, K., Yamazaki, K., Shimizu, H., Yoshioka, M. & Shinohara, A. (1995). Dichotic listening in patients with partial section of the corpus callosum. *Brain, 118*, 417-427.

Sullivan, E. V., Adalsteinsson, E., Hedehus, M., Ju, C., Moseley, M., Lim, K. O. & Pfefferbaum, A. (2001a). Equivalent disruption of regional white matter microstructure in aging healthy men and women. *NeuroReport, 12*, 99-104.

Sullivan, E. V., Pfefferbaum, A., Adalsteinsson, E., Swan, G. E. & Carmelli, D. (2002). Differential rates of regional brain change in callosal and ventricular size: a 4-year longitudinal MRI study of elderly men. *Cerebral Cortex, 12*, 438-445.

Sullivan, E. V., Rosenbloom, M. J., Desmond, J. E. & Pfefferbaum, A. (2001b). Sex differences in corpus callosum size: relationship to age and intracranial size. *Neurobiology of Aging, 22*, 603-611.

Sultan, F. & Gräber, S. (2003). Anatomie der kortikalen Verbindungen. In H. O. Karnath und P. Thier (Hrsg.), *Neuropsychologie* (S. 621-624). Berlin: Springer.

Swadlow, H. A., Geschwind, N. & Waxman, S. G. (1979). Commissural transmission in humans. *Science, 204*, 530-531.

Takeda, S., Yamada, S., Ono, S. & Matsuzawa, T. (1988). Age-related changes in the size of the corpus callosum - magnetic resonance imaging. *Nippon Ronen Igakkai Zasshi, 25*, 292-295.

Tapley, S. M. & Bryden, M. P. (1985). A group test for the assessment of performance between the hands. *Neuropsychologia, 23*, 215-221.

Tassinari, G., Aglioti, S., Pallini, R., Berlucchi, G. & Rossi, G. F. (1994). Interhemispheric integration of simple visuomotor responses in patients with partial callosal defects. *Behavioural Brain Research, 64*, 141-149.

Thomsen, T., Rimol, L. M., Ersland, L. & Hugdahl, K. (2004). Dichotic listening reveals functional specificity in prefrontal cortex: an fMRI study. *NeuroImage, 21*, 211-218.

Tomasch, J. (1954). Size, distribution, and number of fibres in the human corpus callosum. *Anatomical Record, 119*, 119-135.

Toyama, K., Tokashiki, S. & Matsunami, K. (1969). Synaptic acion 0f commissural impulses upon association efferent cells in cat visual cortex. *Brain Research, 14*, 518-520.

Tramo, M. J., Loftus, W. C., Stukel, T. A., Green, R. L., Weaver, J. B. & Gazzaniga, M. S. (1998). Brain size, head size, and intelligence quotient in monozygotic twins. *Neurology, 50*, 1246-1252.

Trevarthen, C. (1990). Integrative functions of the cerebral commissures. In F. Boller und J. Grafman (Hrsg.), *Handbook of Neuropsycholgy* (Vol. 4, S. 49-83). Amsterdam: Elsevier.

Tuncer, M. C., Hatipoglu, E. S. & Ozates, M. (2005). Sexual dimorphism and handedness in the human corpus callosum based on magnetic resonance imaging. *Surgical and Radiological Anatomy, 27*, 254-259.

Tzourio-Mazoyer, N., Josse, G., Crivello, F. & Mazoyer, B. (2004). Interindivdual variability in the hemispheric organization for speech. *NeuroImage, 21*, 422-435.

Ulug, A. M., Grunewald, T., Lin, M. T., Kamal, A. K., Filippi, C. G., Zimmerman, R. D. & Beal, M. F. (2004). Diffusion tensor imaging in the diagnosis of primary lateral sclerosis. *Journal of Magnetic Resonance Imaging, 19*, 34-39.

Ulug, A. M. & van Zijl, P. C. M. (1999). Orientation-independent diffusion imaging without tensor diagonalization: anisotropy definitions based on physical attributes of the diffusion ellipsoid. *Journal of Magnetic Resonance Imaging, 9*, 804-813.

Van Essen, D. C. & Drury, H. A. (1997). Structural and functional analyses of human cerebral cortex using a surface-based atlas. *Journal of Neuroscience, 17*, 7079-7102.

Villringer, A. (1992). Grundlagen der Kernspintomographie. In S. Weis, R. Thaller, A. Villringer und E. Wenger (Hrsg.), *Das Gehirn des Menschen: Morphologie, Kernspintomographie und 3D-Computerrekonstruktion* (S. 49-88). Göttingen: Hogrefe.

Voigt, T., Le Vay, S. & Stamnes, M. A. (1988). Morphological and immunocyto-chemical observations on the visual callosal projections in the cat. *The Journal of Comparative Neurology, 272*, 450-460.

Wahlsten, D. & Bishop, K. M. (2005). Comments on Smith (2005): "Relative size versus controlling for size". *Current Anthropology, 46*, 266-267.

Wakana, S., Jiang, H., Nagae-Poetscher, L. M., van Zijl, P. C. & Mori, S. (2004). Fiber tract-based atlas of human white matter anatomy. *Radiology, 230*, 77-87.

Westerhausen, R., Kreuder, F., Dos Santos Sequeira, S., Walter, C., Woerner, W., Wittling, R. A., Schweiger, E. & Wittling, W. (2004). Effects of handedness and gender on macro- and microstructure of the corpus callosum and its subregions: a combined high-resolution and diffusion-tensor MRI study. *Cognitive Brain Research, 21*, 418-426.

Westerhausen, R., Kreuder, F., Dos Santos Sequeira, S., Walter, C., Woerner, W., Wittling, R. A., Schweiger, E. & Wittling, W. (2006). The association of macro- and microstructure of the corpus callosum and language lateralisation. *Brain and Language, 97*, 80-90.

Westerhausen, R., Woerner, W., Kreuder, F., Schweiger, E., Hugdahl, K. & Wittling, W. (in press). The role of the corpus callosum in dichotic listening: a combined morphological and diffusion-tensor MRI study. *Neuropsychology*.

Wexler, B. E. (1988). Dichotic presentation as a method for single hemisphere stimulation studies. In K. Hugdahl (Hrsg.), *Handbook of dichotic listening: theory, methods and research* (S. 85-115). Chichester: John Wiley & Son.

Wiegell, M. R., Larsson, H. B. & Wedeen, V. J. (2000). Fiber crossing in human brain depicted with diffusion tensor MR imaging. *Radiology, 217*, 897-903.

Wimberger, D. M., Roberts, T. P., Barkovich, A. J., Prayer, L. M., Moseley, M. E. & Kucharczyk, J. (1995). Identification of "premyelination" by difusion-weighted MRI. *Journal of Computer Assisted Tomography, 19*, 28-33.

Wise, R., Chollet, F., Hadar, U., Friston, K., Hoffner, E. & Frackowiak, R. (1991). Distribution of cortical neural networks involved in word comprehension and word retrieval. *Brain, 114*, 1803-1817.

Witelson, S. F. (1985). The brain connection: the corpus callosum is larger in left-handers. *Science, 229*, 665-668.

Witelson, S. F. (1989). Hand and sex differences in the isthmus and genu of the human corpus callosum. A postmortem morphological study. *Brain, 112*, 799-835.

Witelson, S. F. & Goldsmith, C. H. (1991). The relationship of hand preference to anatomy of the corpus callosum in men. *Brain Research, 545*, 175-182.

Witelson, S. F. & Kigar, D. L. (1988). Asymmetry in brain function follows asymmetry in anatomical form: gross, microscopic, postmortem and imaging studies. In F. Boller und J. Grafman (Hrsg.), *Handbook of Neuropsychology* (Vol. 1, S. 111-142). Amsterdam: Elsevier.

Witelson, S. F. & Nowakowski, R. S. (1991). Left out axons make men right: a hypothesis for the origin of handedness and functional asymmetry. *Neuropsychologia, 29*, 327-333.

Woermann, F. G., Jokeit, H., Luerding, R., Freitag, H., Schulz, R., Guertler, S., Okujava, M., Wolf, P., Tuxhorn, I. & Ebner, A. (2003). Language lateralization by Wada test and fMRI in 100 patients with epilepsy. *Neurology, 61*, 699-701.

Worsley, K. (2001). Statistical analysis of activation images. In P. Jezzard, P. M. Matthews und S. M. Smith (Hrsg.), *Functional MRI: an introduction to methods* (S. 251-270). Oxford: Oxford University Press.

Yazgan, M. Y., Wexler, B. E., Kinsbourne, M., Peterson, B. & Leckman, J. F. (1995). Functional significance of individual variations in callosal area. *Neuropsychologia, 33*, 769-779.

Yetkin, Z. F., Hammeke, T. A., Swanson, S. J., Morris, G. L., Mueller, W. M., McAuliffe, T. L. & Haughton, V. M. (1995). A comparison of functional MR activation patterns during silent and audible language tasks. *AJNR American Journal of Neuroradiology, 16*, 1087-1092.

Zaidel, E. (1983). Disconnection syndrome as a model for laterality effects in the normal brain. In J. B. Hellige (Hrsg.), *Cerebral hemisphere asymmetry: method, theory, and application*. New York: Praeger.

Zaidel, E. & Iacoboni, M. (2003a). Introduction: Poffenberger's simple reaction time paradigm for measuring interhemispheric transfer time. In E. Zaidel und M. Iacoboni (Hrsg.), *The parallel brain: the cognitive neuroscience of the corpus callosum* (S. 1-8). Cambridge: MIT Press.

Zaidel, E. & Iacoboni, M. (2003b). *The parallel brain: the cognitive neuroscience of the corpus callosum*. Cambridge: MIT Press.

Zaidel, E. & Iacoboni, M. (2003c). Sensorimotor integration in the split brain. In E. Zaidel und M. Iacoboni (Hrsg.), *The parallel brain: the cognitive neuroscience of the corpus callosum* (S. 319-336). Cambridge: MIT Press.

Abkürzungsverzeichnis

ADC	„*Apparent Diffusion Coefficient*"
b	b-Gewicht (Diffusionsgewichtungsfaktor)
BDL	„*Bergen Dichotic Listening*" Paradigma
BOLD	„*blood oxygenation level dependent*"
CUD	„*crossed-uncrossed difference*"des Poffenberger-Paradigmas
D	Diffusionskoeffizient
$\underline{D}$	Diffusions-Tensor
DAI	Diffusions-Anisotropieindex
DMT	Dichotischer Monitoringtest
DTI	Diffusions-Tensor-Bildgebung
EEG	Elektroenzephalografie
EHI	„*Edinburgh Handedness Inventory*"
EPSP	exzitatorisches postsynaptisches Potenzial
FA	Fraktionale Anisotropie, DAI
FL	„*forced-left attention*"; Bedingung des BDL
FR	„*forced-right attention*"; Bedingung des BDL
fMRT	funktionelle Magnet-Resonanz-Tomografie
γ	(Gamma) das gyromagnetische Verhältnis (eine Stoffkonstante)
IPSP	inhibitorisches postsynaptisches Potenzial
KI	Konfidenzintervall
λ_i	(Lambda) Eigenwert i des Diffusions-Tensors
LAT	Lateralitätsindex
LD	Latenzdifferenz
LH	Linkshänder
LVF	linkes visuelles Halbfeld
MD	Mittlere Diffusion

MRT	Magnet-Resonanz-Tomografie
NF	„*non-forced attention*“; Bedingung des BDL
NSA	„*number of signal average*“; Anzahl der Mittelungen bei der MRT
PET	Positronen-Emissions-Tomografie
RA	Relative Anisotropie, DAI
RVF	rechtes visuelles Halbfeld
RH	Rechtshänder
sRA	skalierte Relative Anisotropie, DAI
TE	Echozeit (Parameter der MRT-Sequenz)
TR	Repetitionszeit (Parameter der MRT-Sequenz)
$\underline{v}_i$	Eigenvektor i des Diffusions-Tensors
VEP	visuell evoziertes Potenzial
VR	„*Volume Ratio*“, DAI (auch 1-VR)

Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation selbständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe. Zudem wurde die Arbeit an keiner anderen Universität zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht.

Trier, den 28. März 2006

René Westerhausen