

Aus der
Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen
Abteilung Kinderheilkunde III mit Poliklinik
(Schwerpunkt: Neuropädiatrie, Allgemeinpädiatrie,
Diabetologie, Endokrinologie, Sozialpädiatrie)

**Asymmetrie der zerebralen grauen Substanz und
sprachbezogene Fertigkeiten bei gesunden Kindern und
jungen Erwachsenen – eine Voxel-basierte Morphometrie-
Studie**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
King, Johanna Kathrin

2024

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. M. Wilke

2. Berichterstatter: Professor Dr. B. Kreifelts

Tag der Disputation: 02.07.2024

Meinen Großmüttern Ursula Krämer und Theresia King

Inhalt

1	EINLEITUNG	1
1.1	SPRACHE	1
1.1.1	<i>Grundlagen – Was verstehen wir unter Sprache?</i>	1
1.1.2	<i>Klassische Sicht der Sprachverarbeitung</i>	2
1.1.3	<i>Aktuelle Modelle der Sprachverarbeitung</i>	4
1.2	MAGNETRESONANZTOMOGRAPHIE (MRT)	6
1.2.1	<i>Entwicklung der MRT</i>	7
1.2.2	<i>Grundlagen der MRT</i>	7
1.2.3	<i>Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT)</i>	9
1.2.4	<i>Voxel-basierte Morphometrie (VBM)</i>	12
1.3	HINTERGRUND UND FRAGESTELLUNG	13
1.3.1	<i>Struktur-Funktions-Beziehung in der Sprachforschung</i>	13
1.3.2	<i>Asymmetrie der grauen Substanz</i>	15
1.3.3	<i>Lateralisierung</i>	17
1.3.4	<i>Fragestellung</i>	18
2	PROBANDEN UND METHODEN	19
2.1	PROBANDENKOLLEKTIV	19
2.2	ABLAUF DER STUDIE	20
2.3	MRT-DATEN	21
2.4	DATENVERARBEITUNG MRT	22
2.4.1	<i>Strukturelle MRT-Daten – Volumetrie</i>	22
2.4.1.1	<i>Vorverarbeitung</i>	23
2.4.1.2	<i>Statistische VBM-Analyse – Volumetrie</i>	24
2.4.2	<i>Strukturelle MRT-Daten – Asymmetrie-Analyse</i>	25
2.4.2.1	<i>Vorverarbeitung</i>	25
2.4.2.2	<i>Statistische VBM-Analyse – Asymmetrie-Ganzhirnanalyse</i>	26
2.4.2.3	<i>Statistische VBM-Analyse – Region of Interest (ROI) -Analyse</i>	27
2.4.3	<i>fMRT-Daten</i>	29

2.4.3.1	Vokal-Identifikations-Aufgabe (VIT)	29
2.4.3.2	Vorverarbeitung	30
2.4.3.3	Berechnung des Lateralisierungs-Index (LI)	31
2.4.3.4	Erstellung der Masken für die ROI-Analysen	32
2.5	NEUROPSYCHOLOGISCHE TESTUNG.....	33
2.5.1	<i>Potsdam-Illinois Test für Psycholinguistische Fähigkeiten – P-ITPA..</i>	33
2.5.2	<i>Peabody Picture Vocabulary Test – PPVT</i>	35
2.5.3	<i>Test of Nonverbal Intelligence – TONI-4</i>	35
2.6	DATENVERARBEITUNG UND STATISTIK.....	35
2.6.1	<i>Sprachscores – Testnormierung</i>	36
2.6.2	<i>Statistische Analyse – Sprachscores</i>	36
2.6.3	<i>Statistische Analyse – Asymmetrie der grauen Substanz</i>	36
2.6.4	<i>Statistische Analyse – Lateralisierung</i>	37
2.6.5	<i>Statistik</i>	38
3	ERGEBNISSE	40
3.1	PROBANDEN.....	40
3.2	SPRACHDATEN	40
3.3	VOLUMETRIE-ANALYSE.....	41
3.4	ASYMMETRIE-ANALYSE	42
3.4.1	<i>Asymmetrie der grauen Substanz– Ganzhirnanalyse</i>	42
3.4.1.1	Rechtsseitige Asymmetrie der grauen Substanz	42
3.4.1.2	Linksseitige Asymmetrie der grauen Substanz	47
3.4.1.3	Zusammenhang von Asymmetrie-Ausprägung und Sprachdaten	49
3.4.2	<i>ROI-Analysen– Übersicht</i>	53
3.4.2.1	Temporale ROI-Analyse	53
3.4.2.2	Frontale ROI-Analysen.....	55
3.4.2.3	Zusammenhang von Asymmetrie-Ausprägung und Sprachdaten – ROI-Analyse	57
3.5	LATERALISIERUNGS-ANALYSE	59
3.5.1	<i>Zusammenhang von LI und Alter</i>	59

3.5.2	<i>Zusammenhang von LI und Sprachdaten</i>	61
4	DISKUSSION	63
4.1	VOLUMETRIE	63
4.2	ASYMMETRIE DER GRAUEN SUBSTANZ	66
4.2.1	<i>Asymmetrische Regionen</i>	67
4.2.2	<i>Asymmetrie und Performance</i>	69
4.3	LATERALISIERUNG	72
4.3.1	<i>Lateralisierung und Alter</i>	73
4.3.2	<i>Lateralisierung und Performance</i>	76
4.4	LIMITATIONEN	77
4.4.1	<i>Probanden</i>	77
4.4.2	<i>Sprachdiagnostik</i>	78
4.4.3	<i>Händigkeit</i>	78
4.4.4	<i>VBM</i>	79
4.4.5	<i>fMRT-Daten</i>	80
4.4.6	<i>Statistik</i>	81
4.5	SCHLUSSFOLGERUNG	81
5	ZUSAMMENFASSUNG	83
6	LITERATURVERZEICHNIS	85
7	ERKLÄRUNG ZUM EIGENANTEIL	100
8	DANKSAGUNG	102

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Charakterisierung der verwendeten Sequenzen	22
Tabelle 2 Ergebnisse der Korrelations-Analysen zwischen den Sprachscores des P-ITPAs und des PPVTs	41
Tabelle 3 Ergebnis der Asymmetrie-Analyse: gefundene Cluster mit nach rechts gerichteter Asymmetrie ($r>l$) der grauen Substanz.....	42
Tabelle 4 Ergebnisse der Korrelations-Analysen zwischen der nach rechts gerichteten Asymmetrie (den AIs) der verschiedenen Cluster und verschiedener Variablen (Geschlecht, TONI-Index-Score, Alter, LI).....	46
Tabelle 5 Ergebnis der Asymmetrie-Analyse: gefundene Cluster mit nach links gerichteter Asymmetrie ($l>r$) der grauen Substanz	47
Tabelle 6 Ergebnisse der Korrelations-Analysen zwischen der nach links gerichteten Asymmetrie (den AIs) der verschiedenen Cluster und verschiedener Variablen (Geschlecht, TONI-Index-Score, Alter, LI).....	49
Tabelle 7 Ergebnisse der Korrelations-Analysen zwischen der nach rechts gerichteten Asymmetrie (den AIs) der verschiedenen Cluster und den Sprachscores	51
Tabelle 8 Ergebnisse der Korrelations-Analysen zwischen der nach links gerichteten Asymmetrie (den AIs) der verschiedenen Cluster und den Sprachscores	52
Tabelle 9 Ergebnis der Region of Interest (ROI) -Analyse: gefundene Cluster in ROI1 (temporaler Kortex und umgebende Bereiche) mit nach rechts ($r>l$) und nach links ($l>r$) gerichteter Asymmetrie	53
Tabelle 10 Ergebnis der Region of Interest (ROI) -Analyse: gefundener Cluster in ROI2 (frontaler Kortex) mit nach links ($l>r$) gerichteter Asymmetrie	55
Tabelle 11 Ergebnisse der Korrelations-Analysen zwischen der Asymmetrie (den AIs) der verschiedenen Cluster der temporalen (ROI1) und der frontalen (ROI2) Region of Interest (ROI) -Analyse mit nach rechts ($r>l$) und nach links ($l>r$) gerichteter Asymmetrie und verschiedener Variablen (Geschlecht, TONI-Index-Score, Alter, LI).....	57
Tabelle 12 Ergebnisse der Korrelations-Analysen zwischen der Asymmetrie (den AIs) der verschiedenen Cluster der temporalen (ROI1) und der	

frontalen (ROI2) Region of Interest (ROI) -Analyse mit nach rechts ($r>l$) und nach links ($l>r$) gerichteter Asymmetrie und den Sprachscores	58
Tabelle 13 Ergebnisse der Korrelations-Analysen zwischen dem LI und den Sprachscores	61
Tabelle 14 Ergebnisse der Korrelations-Analysen zwischen dem LI und den Sprachscores bezogen auf die jüngere Hälfte der Probandengruppe und die ältere Hälfte	62

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Einfache Darstellung des Wernicke-Lichtheim-Schemas.	3
Abbildung 2. Schematische Darstellung des Dual-Stream-Modells (Hickok & Poeppel, 2007).....	5
Abbildung 3. Schematische Darstellung der Stärke des Blood-Oxygenation-Level-Dependent Contrast-Signals (BOLD-Signal) im zeitlichen Verlauf. .	11
Abbildung 4. Darstellung der Masken, die die Region of Interest (ROI) -Analysen begrenzen.	28
Abbildung 5. Beispielbild aus der Vokal-Identifikationsaufgabe (VIT) (Wilke et al., 2006).....	30
Abbildung 6. Darstellung von Cluster1_r>l in mehreren Bereichen des Gehirns.	43
Abbildung 7. Darstellung der gefundenen Cluster mit signifikanter rechtsseitiger Asymmetrie (ohne Cluster1_r>l).....	44
Abbildung 8. Darstellung der gefundenen Cluster mit signifikanter linksseitiger Asymmetrie.....	48
Abbildung 9. Darstellung der in der temporalen Region of Interest (ROI) -Analyse gefundenen Cluster.	54
Abbildung 10. Darstellung des in der frontalen Region of Interest (ROI) - Analyse gefundenen Clusters (ROI2&Cluster1_l>r).	56
Abbildung 11. Darstellung des Zusammenhangs zwischen Lateralisierungs-Index (LI) und Alter (in Jahren) bezogen auf das gesamte Probandenkollektiv (n = 33).	59
Abbildung 12. Darstellung des Zusammenhangs zwischen Lateralisierungs-Index (LI) und Alter (in Jahren) bezogen auf die jüngere Altersgruppe (n = 17).	60

Abkürzungsverzeichnis

AI	Asymmetrie-Index
AMAP	Adaptive Maximum A Posterior
BCa	bias-corrected and accelerated
BOLD-Kontrast	Blood Oxygenation Level Dependent Contrast
CAT12	Computational Anatomy Toolbox
CSF	cerebrospinal fluid
DARTEL	Diffeomorphic Anatomical Registration using Exponentiated Lie algebra
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine
EBP	Early Brain Plasticity
EPI	Echo Planar Imaging
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
FWE	familywise error rate
FWHM	full width at half maximum
GM	grey matter
IQ	Intelligenz-Quotient
ITPA	Illinois Test of Psycholinguistic Abilities
LI	Lateralisierungs-Index
LRS	Lese-/Rechtschreibstörung
MRF	Markov Random Field
MRT	Magnetresonanztomographie
NIfTI	Neuroimaging Informatics Technology Initiative
P-ITPA	Potsdam-Illinois Test für psycholinguistische Fähigkeiten
PPVT	Peabody Picture Vocabulary Test
ROI	Region of Interest
SPM	Statistical Parametric Mapping
TE	Time to Echo
TONI-4	Test of Nonverbal Intelligence, 4. Ausgabe
TR	Time to Repetition
UT	Untertest
VBM	Voxel Based Morphometry
VIT	Vowel Identification Task
Voxel	volume element
WM	white matter

1 Einleitung

1.1 Sprache

Sprache ist eine der komplexesten Fähigkeiten des Menschen. Sie dient ihm als Kommunikationsmittel und ist in ihrer Vielschichtigkeit bezeichnend für das Menschsein. Noch immer sind viele Aspekte der genauen Funktionsweise von Sprachproduktion bis Sprachverständnis nicht vollständig verstanden. Insbesondere zur Differenzierung der verschiedenen Sprachkomponenten und zu ihrer Verortung in neuronalen Netzwerken wurden in den letzten Jahrzehnten neue Erkenntnisse gewonnen. Trotz dieser neuen Einsichten bleiben viele Fragen offen.

1.1.1 Grundlagen – Was verstehen wir unter Sprache?

Über die Definition von Sprache wurden im letzten Jahrhundert viele philosophische Abhandlungen verfasst, die den Grundstein der modernen Linguistik bilden – unter anderem: de Saussure (1916), Wittgenstein (1922), Jakobson (1960), Chomsky (1956), Derrida (1968), Foucault (1971) und viele mehr.

Neben diesen philosophischen Betrachtungen spielen für das Phänomen *Sprache* psychologische, anthropologische und viele weitere Aspekte eine Rolle (Müller, 2013).

Für diese Arbeit wird sich allerdings darauf beschränkt, Sprache als kognitives Phänomen zu betrachten. Sprache beinhaltet dabei sowohl Sprachproduktion als auch Sprachrezeption. Neben der gesprochenen Sprache wird in dieser Arbeit auch auf die Schriftsprache bzw. deren Perzeption eingegangen.

In der Sprachwissenschaft (Linguistik) wird eine weitere Unterteilung vorgenommen: Klassischerweise wird hier unterschieden zwischen Phonetik und Phonologie, Morphologie, Syntax, Semantik und Pragmatik (Meibauer et

al., 2015). Die Phonetik befasst sich mit der Untersuchung der Lautbildung und Lautperzeption, wohingegen sich die Phonologie mit der Funktion von Lauten innerhalb eines Sprachsystems beschäftigt. Die Morphologie konzentriert sich auf die Untersuchung einzelner Worte. Als Syntax wird die Lehre von den Regularitäten in Aufbau und Funktion von Sätzen bezeichnet. Die Bedeutung von Worten bzw. Sätzen ist Gebiet der Semantik. Die Pragmatik setzt diese Bedeutung dann in einen individuellen Zusammenhang zur Sprechsituation.

1.1.2 Klassische Sicht der Sprachverarbeitung

Die Wissenschaft der anatomischen Verortung, neuronalen Funktionsweise und der Vernetzung der Sprache im Gehirn wird als *Neurolinguistik* bezeichnet. Als einer der Begründer der modernen Neurowissenschaft gilt der deutsche Arzt Franz Joseph Gall (1758–1828), da er der erste war, „der Zusammenhänge zwischen bestimmten Regionen der Großhirnrinde und spezifischen kognitiven Funktionen herstellte“ (Regal & Nanut, 2008).

Die Grundlage für das jahrzehntelang gültige Modell über den Sitz der Sprache im Gehirn (Wernicke-Lichtheim-Schema), legten in der zweiten Hälfte des 19. Jahrhundert Pierre Paul Broca (1824–1880) und Carl Wernicke (1848–1905).

Der Franzose Broca entdeckte, dass bei Schädigungen in einem Bereich im linken inferioren Frontallappen die Sprachproduktion der Patienten gestört war (bei erhaltenem Sprachverständnis) (Broca, 1861a; Broca, 1861b). Dieser Bereich, der also für die Produktion von Sprache von großer Bedeutung ist, wurde im Folgenden „Broca-Areal“ genannt. Carl Wernicke beschäftigte sich im 19. Jahrhundert ebenfalls mit der Erforschung der Sprache im Gehirn. In seinem bedeutenden Werk „Der aphasische Symptomkomplex – eine psychologische Studie auf anatomischer Basis“ aus dem Jahr 1874 beschrieb er zum ersten Mal das sensorische Sprachzentrum mit Sitz im Temporallappen (Wernicke, 1874). Dieser Bereich wurde später „Wernicke-Areal“ genannt. Wernicke präsentierte in seinem Werk die Skizze eines Modells zum Aufbau von Sprache von deren Verständnis bis hin zur Lautproduktion, wobei er darin auch bereits

das von Broca 1861 postulierte motorische Sprachzentrum integrierte (Wernicke, 1874).

In Zusammenarbeit mit Wernicke stellte der deutsche Arzt Ludwig Lichtheim 1885 schließlich das bekannte Wernicke-Lichtheim-Schema vor (Lichtheim, 1885), in dem er die von Wernicke und Broca entdeckte Strukturen zusammenführte und ergänzende Annahmen traf (siehe Abbildung 1).

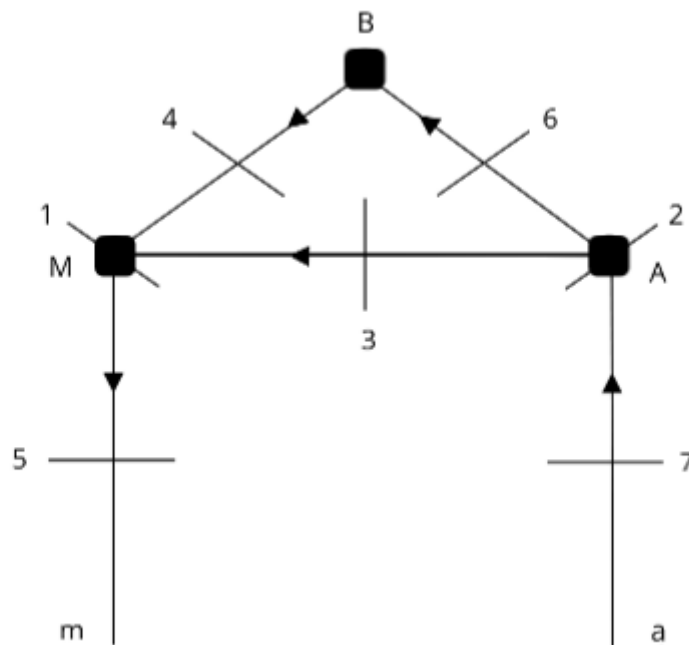


Abbildung 1. Einfache Darstellung des Wernicke-Lichtheim-Schemas. Die einzelnen Buchstaben markieren bestimmte Bereiche im Gehirn. A ist das sensorische Zentrum (das historische Wernicke-Areal), in dem der auditive Input (a) verarbeitet wird. M steht für das motorische Zentrum (das historische Broca-Areal), in welchem die Sprachproduktion stattfindet. m stellt den tatsächlichen sprachlichen Output dar, der in M produziert wird. B ist das konzeptionelle Zentrum. Die einzelnen Bereiche sind über Bahnen auf eine bestimmte Weise miteinander verbunden. Die Zahlen eins bis sieben stellen die möglichen Schädigungen der einzelnen Verbindungsbahnen bzw. Regionen dar. Die Pfeile verweisen auf die Verarbeitungsrichtung. Eigene Abbildung, erstellt nach Lichtheim (1885).

Trotz der Tatsache, dass es in seiner einfachen Modellhaftigkeit heute als überholt gilt, wird es teilweise noch gelehrt, was unter anderem der Tatsache geschuldet ist, dass die Einteilung der Aphasien in der Neurologie immer noch

auf diesem Schema fußt (Schneider et al., 2014) und sich klinisch bewährt hat. Als Broca-Aphasie wird dabei eine expressive / motorische Aphasie mit gestörtem Artikulationsvermögen bezeichnet (Meibauer et al., 2015), entsprechend einer „Schädigung 1“ in Abbildung 1. Als Wernicke-Aphasie eine sensorische / rezeptive Aphasie, bei der das Sprachverstehen beeinträchtigt ist (Meibauer et al., 2015), entsprechend einer „Schädigung 2“ in Abbildung 1.

1.1.3 Aktuelle Modelle der Sprachverarbeitung

Es werden aktuell verschiedene Modelle der Sprachfunktion diskutiert. Ein sehr bekanntes Modell ist das *Dual-Stream-Modell* (Hickok & Poeppel, 2007). Im Folgenden wird dieses genauer dargestellt. Hickok & Poeppel (2007) gehen dabei von zwei Verarbeitungspfaden aus (siehe Abbildung 2): ein dorsaler und ein ventraler Verarbeitungspfad.

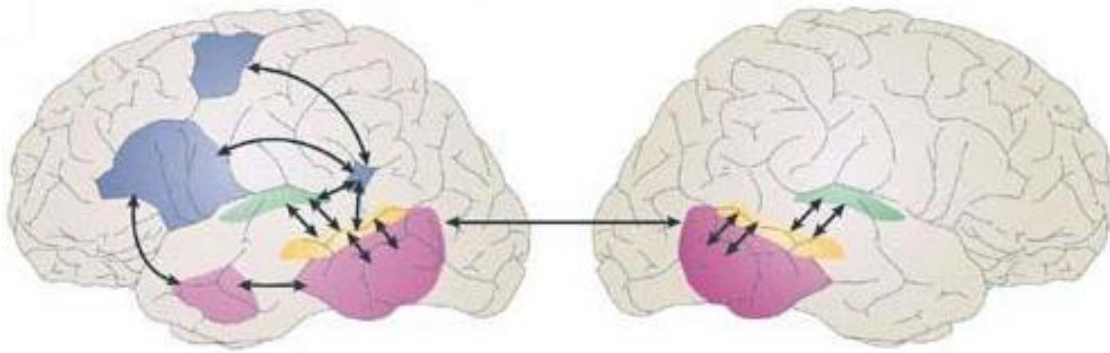


Abbildung 2. Schematische Darstellung des Dual-Stream-Modells (Hickok & Poeppel, 2007). In der linken Bildseite ist die linke Hemisphäre skizziert, in der rechten Bildseite die rechte Hemisphäre. In Blau dargestellt ist das artikulatorische Netzwerk (posteriorer inferiorer frontaler Gyrus, prämotorischer Cortex, anteriore Insula) und die sensomotorische Schnittstelle (parieto-temporal). In Pink dargestellt ist ein kombinatorisches Netzwerk (anterioren mittleren temporalen Gyrus, anteriorer inferiorer temporaler Gyrus) und die lexikalische Schnittstelle (posteriorer mittlerer temporaler Gyrus, posteriorer inferiorer temporaler Sulcus). In Gelb dargestellt ist das phonologische Netzwerk (mittlerer bis posteriorer superiorer temporaler Sulcus). In Grün dargestellt ist ein auditorischer Bereich (superioren temporalen Gyrus). Die Pfeile symbolisieren die neuronalen Verbindungen. Der dorsale Pfad beschreibt die Verbindungen zwischen den blau unterlegten Bereichen. Er ist linksdominant und verbindet das artikulatorische Netzwerk mit einer Region im parieto-temporalen Grenzbereich. Der ventrale Pfad beschreibt die Verbindung zwischen den pink unterlegten Bereichen. Er ist bilateral angelegt. Abbildung nach Hickok & Poeppel (2007) mit freundlicher Genehmigung von Springer Nature.

Der dorsale Pfad hat die Funktion, sensorische phonologische Informationen in eine artikulatorische Repräsentation zu übersetzen. Er spielt also für die Sprachproduktion eine entscheidende Rolle. Zudem sind weitere Sprachfunktionen mit ihm assoziiert. Er ist üblicherweise streng links lateralisiert. Der ventrale, bilateral verankerte Pfad ist für die semantische Analyse der phonologischen Information zuständig. Er hat somit eine grundlegende Funktion im Sprachverständnis.

Neben diesen kortikalen Regionen, die an der Verarbeitung von Sprache beteiligt sind, gibt es auch subkortikale Regionen, die eine Rolle spielen (David et al., 2011). Dabei wird vor allem über die Rolle von Thalamus und Basalganglien

diskutiert, die über verschiedene Verarbeitungsschleifen mit kortikalen Regionen in Verbindung stehen (Crosson et al., 1997; David et al., 2011). Der (linke) Nucleus caudatus als Teil der Basalganglien soll für die Sprachkontrolle zuständig sein (Crinion et al., 2006), während der Thalamus daran beteiligt zu sein scheint, syntaktische und semantische Verletzungen der Sprache ausfindig zu machen (Wahl et al., 2008). Auch das Cerebellum ist von Bedeutung (Desmond & Fiez, 1998; Murdoch, 2010). Es spielt einerseits für die motorische Kontrolle der Sprachproduktion eine Rolle (Desmond & Fiez, 1998; Murdoch, 2010). Andererseits hat die Hälfte des Cerebellums, die kontralateral zur sprachdominanten Großhirnhälfte liegt („crossed cerebro-cerebellar language dominance“ (Jansen et al., 2005)), einen indirekten Einfluss auf die Sprachproduktion selbst (Petersen et al., 1989; Jansen et al., 2005; Máté et al., 2016). Neusten Erkenntnissen zufolge scheint das Cerebellum auch in semantische und phonologische Aufgaben miteinbezogen zu sein (Thakkar et al., 2022).

1.2 Magnetresonanztomographie (MRT)

Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist ein nicht-invasives bildgebendes Verfahren. Sie ermöglicht es, ohne ionisierende Strahlung Schnittbilder anzufertigen. Aufgrund dessen ist die Magnetresonanz-Bildgebung besonders gut zur Untersuchung Minderjähriger geeignet (Lenroot & Giedd, 2006). Dabei zeichnet die MRT ein sehr hoher Weichteilkontrast und eine gute Ortsauflösung aus. Ein Nachteil der MRT ist der hohe apparative und zeitliche Aufwand. Des Weiteren ist es für eine gute Bildqualität notwendig, dass der Patient oder der Proband möglichst ruhig liegen bleiben kann (Erasmus et al., 2004; Lund et al., 2005; Lemieux et al., 2007). Der Patient bzw. der Proband sollte also möglichst gut kooperieren, was insbesondere für Kinder eine Herausforderung darstellt (siehe 2.2). Des Weiteren dürfen Patienten mit nicht entfernbaren ferromagnetischen Objekten im Körper nicht untersucht werden, da die Gefahr der Erwärmung oder Dislokation des Materials besteht (Biberthaler, 2009). Elektronische Geräte wie insbesondere Herzschrittmacher können durch das MRT-Gerät Schaden nehmen (Möllenhoff et al., 2012), sodass bei betreffenden Patienten besondere

Vorkehrungen zu treffen sind. Auch bei Patienten, die unter Klaustrophobie oder erheblicher Adipositas leiden, kann durch die Enge der Röhre des MRT-Geräts die Untersuchung erschwert bis unmöglich sein (Goh et al., 1999).

1.2.1 Entwicklung der MRT

Die Anfänge der MRT reichen in die Mitte der 40er Jahre des 20. Jahrhunderts zurück. Nachdem Edward Mills Purcell (1912–1997) und Felix Bloch (1905–1983) unabhängig voneinander die magnetische Kernspinresonanz entdeckt hatten (Bloch, 1946; Purcell et al., 1946), wurde Anfang der 70er Jahre auf Grundlage dieser Erkenntnis ein bildgebendes Verfahren entwickelt (Lauterbur, 1973). Dabei gelten Paul Christian Lauterbur (1929–2007) und Peter Mansfield (1933–2017) als Begründer der modernen MRT. In den 80er Jahren hielt die MRT Einzug in den klinischen Einsatz. Stetige Verbesserungen der Technik und die Entwicklung eines Gadolinium-haltigen Kontrastmittels führten dazu, dass die MRT mittlerweile für viele Untersuchungen (beispielsweise Untersuchungen der Weichteile und des Nervengewebes) als Methode der Wahl gilt (Goh et al., 1999; Wolf et al., 2012).

1.2.2 Grundlagen der MRT

Die Grundlage der MRT bildet die Magnetresonanz von Wasserstoffatomkernen. Atomkerne sind aus Protonen und Neutronen aufgebaut. Die Protonen besitzen einen Eigendrehimpuls (Grover et al., 2015). Bei Atomkernen mit ungerader Anzahl von Protonen bewirkt dieser, dass sie als elektromagnetische Dipole fungieren können (Dale et al., 2015). Wasserstoffatome besitzen nur ein Proton und keine Neutronen und sind somit Dipole. Sie sind (überwiegend gebunden an Wasser und als Bestandteil organischer Verbindungen) in großer Zahl im menschlichen Körper vorhanden. Durch ihre zufällige chaotische Anordnung heben sich die Dipole untereinander auf, sodass im Normalzustand keine magnetische Kraft nach außen wirkt (Dale et al., 2015).

Bringt man diese Dipole nun in ein statisches Magnetfeld B_0 , richten sich die Rotationsachsen des Eigendrehimpulses parallel und antiparallel aus (Bushong & Clarke, 2013; Grover et al., 2015). Die parallele Ausrichtung überwiegt dabei, sodass sich zwar ein Großteil der Dipolmomente durch ihre konträre Ausrichtung ausgleichen, aber in der Summe ein geringes magnetisches Moment M_z (Longitudinalmagnetisierung) erhalten bleibt.

Das Magnetfeld B_0 wird im MRT-Gerät durch einen supraleitenden Elektromagneten generiert. Die Stärke des Magnetfelds wird in Tesla (T) angegeben. Die Protonen führen dabei nicht nur eine Rotationsbewegung um ihre eigene Achse durch, sondern rotieren auch um die zum äußeren Magnetfeld parallele Achse, sie präzedieren (Möllenhoff et al., 2012). Sie tun dies in einer bestimmten Frequenz, der sogenannten Larmorfrequenz.

Werden die rotierenden Protonen nun über Hochfrequenzradioimpulse senkrecht zu B_0 in Resonanz zu dieser Larmorfrequenz angeregt, kippt das magnetische Moment der Teilchen (Möllenhoff et al., 2012). Sie präzedieren nun in Phase und die von außen messbare Magnetisierung findet sich als Transversalmagnetisierung M_{xy} in der Transversalebene.

Die Hochfrequenzradioimpulse werden über Sendespulen generiert. Wird der Anregungsimpuls abgestellt, zerfällt die Transversalmagnetisierung, während die Longitudinalmagnetisierung erneut aufgebaut wird. Der Vorgang der Rückkehr der Achse der Protonen in einen Zustand parallel zu B_0 wird als (Längs-) Relaxation bezeichnet (Dale et al., 2015). Dabei nimmt die Longitudinalmagnetisierung zu (Dale et al., 2015). Als T_1 wird dabei die Zeit, bis ca. 63% der Protonen relaxiert sind, bezeichnet (Möllenhoff et al., 2012). Diese Zeit ist im biologischen System abhängig von der jeweiligen Gewebsart. Für die Transversalmagnetisierung M_{xy} gilt, dass sie mit Verlust der Anregung zerfällt. Je nach molekularer Umgebung der Protonen geraten diese schneller außer Phase. Je schneller sie dephasieren, desto schneller nimmt die Transversalmagnetisierung ab. Die Zeit, bis ca. 63% der Protonen außer Phase geraten sind, wird als T_2 bezeichnet. Sie ist ebenso wie T_1 gewebspezifisch.

Nach dem Gesetz der elektromagnetischen Induktion erzeugt ein sich in einer Spule bewegendes Magnet eine elektrische Spannung (Grehn, 1968). Dieses Prinzip macht man sich zur Messung des MRT-Signals zunutze. Über eine Empfängerspule wird die durch die präzedierende Transversalmagnetisierung induzierte Spannung gemessen (Van Geuns et al., 1999). Diese stellt das Kernresonanzsignal dar. Die Stärke des Signals wird im Computer in Graustufen kodiert.

Neben den Sende- / Empfängerspulen gibt es Gradientenspulen. Diese Gradientenspulen generieren ortsspezifische Magnetfelder. Sie dienen der Ortskodierung des Signals, also der Verortung des Signals in allen drei Raumebenen (Amaro Jr & Barker, 2006). So ist es möglich jedem Voxel (*volume element*), d.h. jedem dreidimensionalen Bildpunkt, ein bestimmtes Signal zuzuordnen und aus diesen einzelnen Signalen dann im Computer ein kohärentes Bild entstehen zu lassen (Grover et al., 2015).

MRT-Aufnahmen werden in der Regel mittels hierfür speziell programmierter Sequenzen aufgenommen. Eine Sequenz besteht aus sich wiederholenden Hochfrequenzradioimpulsen. Dabei werden die Sequenzen unter anderem durch zwei Einstellungen charakterisiert: Die *Time to Repetition* (TR, Repetitionszeit) ist dabei die Zeit zwischen zwei Impulsen (Kremers, 2017). Die *Time to Echo* (TE, Echoauslesezeit) ist die Zeit, nach der das Signal des Gewebes gemessen wird (Kremers, 2017). Durch Variation dieser Parameter entstehen Bilder mit unterschiedlichen Kontrasten. Durch die Wahl von TR und TE kann die Gewichtung eines resultierenden Bildes (z.B. T1 oder T2) beeinflusst werden.

1.2.3 Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT)

Die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) stellt ein spezielles Verfahren dar, welches neuronale Aktivierung im Gehirn indirekt sichtbar macht. Es basiert auf der Idee, Blut als natürliches Kontrastmittel zu verwenden (Ogawa et al., 1990a; Ogawa et al., 1990b). Dabei kommt zum Tragen, dass oxygeniertes Blut andere magnetische Eigenschaften hat als desoxygeniertes Blut: Oxygeniertes Hämoglobin ist diamagnetisch, während desoxygeniertes Hämoglobin

paramagnetisch und somit magnetisierbar ist (Pauling & Coryell, 1936). In diesem Zusammenhang wird auch von magnetischer Suszeptibilität gesprochen. Die magnetische Suszeptibilität beschreibt die Magnetisierbarkeit von Materie in einem externen Magnetfeld. Die magnetische Suszeptibilität unterscheidet sich also, wenn vermehrt das paramagnetische Desoxyhämoglobin vorliegt im Verhältnis zum diamagnetischen Oxyhämoglobin. Die vermehrte Magnetisierbarkeit von Desoxyhämoglobin beeinflusst wiederum die Wasserstoffprotonen. Als Resultat fällt in diesen Bereichen die Transversalmagnetisierung schneller. Dieser Unterschied ist detektierbar. Er wird als BOLD-Kontrast, Englisch für *Blood Oxygenation Level Dependent Contrast*, bezeichnet (Ogawa et al., 1990a).

Diesen Effekt kann man sich in der fMRT zu Nutze machen. Gibt man beispielsweise einem Probanden eine bestimmte (motorische, kognitive, visuelle etc.) Aufgabe vor, werden die Neurone in den für diese Aufgabe zuständigen Hirnregionen aktiviert. Ein Anstieg der neuronalen Aktivität in bestimmten Regionen bedeutet, dass die Neurone dort vermehrt Sauerstoff verbrauchen. Reaktiv werden die umgebenden Gefäße weit gestellt. Dies führt zu einem erhöhten Blutfluss in diesen Regionen und damit auch zu mehr oxygeniertem Blut im Gefäßsystem dieser Regionen (Grubb Jr et al., 1974; Fox & Raichle, 1986). Das normale Verhältnis von oxygeniertem zu desoxygeniertem Blut wird also bei Aktivierung verändert. Das vermehrte Vorhandensein von oxygeniertem Blut führt dazu, dass die Transversalmagnetisierung nicht so stark abgeschwächt wird wie im nicht-stimulierten Zustand mit regulärem Blutfluss. Das MRT-Signal ist somit stärker (vgl. Abbildung 3).

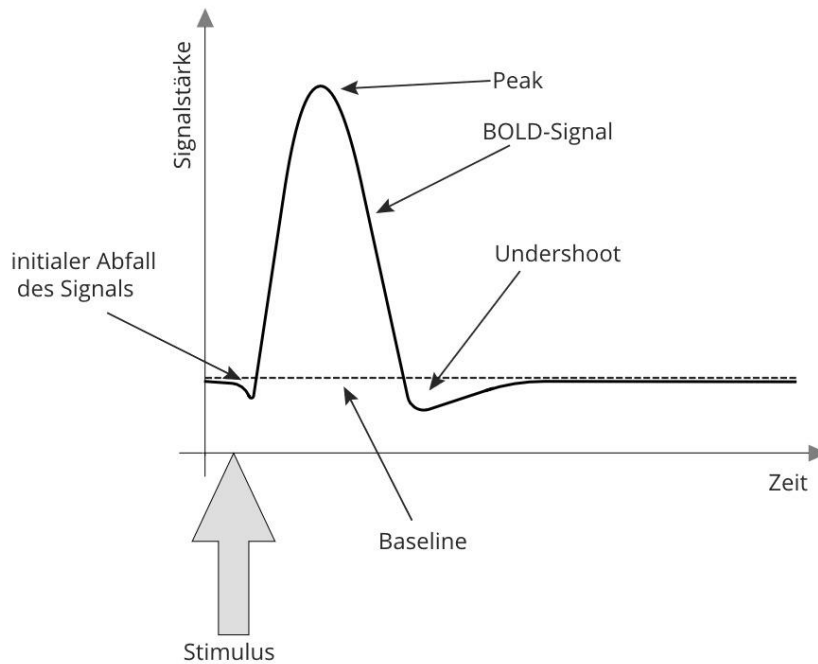


Abbildung 3. Schematische Darstellung der Stärke des Blood-Oxygenation-Level-Dependent Contrast-Signals (BOLD-Signal) im zeitlichen Verlauf. Initial fällt das Signal zunächst leicht ab. Dies geschieht dadurch, dass durch die Aktivierung der Neurone vermehrt desoxygeniertes Blut anfällt. Dieses desoxygenierte Blut hat andere Eigenschaften als oxygeniertes Blut (Pauling & Coryell, 1936), was sich auf das gemessene Signal auswirkt. Dann erfolgt die Weitstellung des Kapillarsystems, wodurch vermehrt oxygeniertes Blut anflutet. Dies führt wiederum zur Verstärkung des Signals (*Peak*). Nach der Aktivierung ist im System ein „Überschuss“ an desoxygeniertem Blut, was in einem *Undershoot* resultiert. Das desoxygenierte Blut wird dann abtransportiert und das Signal kehrt auf die Stärke der *Baseline* zurück. Eigene Abbildung, erstellt in Anlehnung an Amaro Jr & Barker (2006).

Das Verhältnis zwischen Oxyhämoglobin und Desoxyhämoglobin verändert sich somit als Funktion einer neuronalen Aktivierung, was wiederum zu einer Signaländerung führt und somit als indirekter Hinweis für eine neuronale Aktivierung genutzt werden kann. Diese beiden Zustände (aktiviert und nicht aktiviert) werden üblicherweise gegeneinander in Kontrast gesetzt. Dieser Kontrast wird häufig in einem sogenannten Blockdesign dargeboten: Eine aktive Bedingung, bei der die Region, die für die Erledigung der Aufgabe zuständig ist, eine erhöhte neuronale Aktivität zeigt (mit einem konsekutiv erhöhten Verhältnis von

oxygeniertem zu desoxygeniertem Blut), wird hierbei abwechselnd mit einer Kontrollbedingung präsentiert. Die Kontrollbedingung stellt die *Baseline* dar. Aus dem Vergleich dieser Bedingungen kann eine statistische Identifikation von Voxeln und Regionen erfolgen, die signifikant eine Signaländerung als Funktion der Aufgabe aufweisen. Es kann so für jeden Voxel berechnet werden, ob er an der neuronalen Aktivierung unter der Ausführung einer bestimmten Aufgabe beteiligt ist oder nicht. Über ein diffiziles Abstimmen von aktiver und Kontrollbedingung im Voraus können möglichst genau einer spezifischen Aufgabe dann auch spezifische, an deren Lösung beteiligte Areale zugeordnet werden (Aguirre & D'Esposito, 1999; Wilke et al., 2003; Ebner et al., 2011; Fiori et al., 2018).

1.2.4 Voxel-basierte Morphometrie (VBM)

Die Voxel-basierte Morphometrie (*Voxel Based Morphometry*, VBM) stellt eine von Wright et al. (1995) erarbeitete und von Ashburner & Friston (2000) verfeinerte Methode dar, das Gewebe des Gehirns von Gruppen von Individuen Voxel für Voxel auf Unterschiede zu untersuchen. Für den interindividuellen Voxelweise erfolgenden Vergleich von Gewebe ist es aufgrund der enormen anatomischen Varianz von Gehirnen notwendig, die Gehirne zunächst in diversen Vorverarbeitungs-Schritten untereinander vergleichbar zu machen. Diese umfassen eine räumliche Normalisierung, die Segmentierung in die drei unterschiedlichen im Gehirn vorherrschenden Gewebeklassen (graue Substanz / *grey matter* (GM), weiße Substanz / *white matter* (WM), Liquor / *cerebrospinal fluid* (CSF)) und eine räumliche Glättung (siehe auch 2.4.). In einer statistischen Analyse können im Anschluss Gruppenunterschiede untersucht werden. Die Ergebnisse dieser Analyse sind *statistical parametric maps* (Friston et al., 1994). Sie zeigen Regionen, die bei den verschiedenen Gruppen signifikante Differenzen im Volumen oder der Dichte der untersuchten Gewebeklasse aufweisen.

1.3 Hintergrund und Fragestellung

Vorliegende Arbeit gliedert sich in drei Teile: die Volumetrie-Analyse (siehe 1.3.1), die Asymmetrie-Analyse (siehe 1.3.2) und die Lateralisierungs-Analyse (siehe 1.3.3).

1.3.1 Struktur-Funktions-Beziehung in der Sprachforschung

Ein Zusammenhang zwischen anatomischen Gegebenheiten bzw. strukturellen Veränderungen des Gehirns und der Funktionalität wurde in der Vergangenheit vielfach beschrieben (Maguire et al., 2000; Golestani et al., 2002; Draganski et al., 2004; Mechelli et al., 2004; Lee et al., 2007; Richardson et al., 2010).

Draganski et al. (2004) konnten beispielsweise als eine der ersten Studiengruppen mittels VBM zeigen, dass das menschliche Gehirn sich auf einer strukturell messbaren Ebene Umwelteinflüssen anpassen kann. Sie untersuchten in diesem Zusammenhang den Effekt von Jongliertraining auf die Gehirnstruktur, wobei nach dem Training ein signifikanter Zuwachs an grauer Substanz aufgezeigt werden konnte (Draganski et al., 2004). Ilg et al. (2008) konnten im Folgenden nachweisen, dass es einen direkten Zusammenhang zwischen Funktion und anatomischer Struktur gibt: Probanden zeigten einen durch Lernen einer spezifischen Aufgabe generierten Zuwachs an grauer Substanz in den Regionen, die bei der Bewältigung der spezifischen Aufgabe in der funktionellen MRT eine erhöhte Aktivität aufwiesen.

Auch in der Sprachforschung konnte bereits gezeigt werden, dass die Dichte der grauen Substanz bestimmter Regionen direkt proportional zur Ausprägung bestimmter Fähigkeiten ist (Lee et al., 2007; Grogan et al., 2009; Richardson et al., 2010; Krafnick et al., 2011).

Lee et al. (2007) haben die Dichte der grauen Substanz im posterioren supramarginalen Gyrus beidseits mittels VBM-Analyse untersucht und in Zusammenhang mit behavioralen Sprachdaten gebracht. Sie konnten zeigen, dass die Dichte in dieser Region proportional zum Wortschatz der Probanden war. Dem

posterioren supramarginalen Gyrus scheint hierbei eine Schlüsselrolle zuzukommen, da er semantische Informationen, die im anterioren angularen Gyrus verarbeitet werden, und phonologische Informationen, die im anterioren supramarginalen Gyrus prozessiert werden, verknüpft (Price et al., 1997; Lee et al., 2007). Offen blieb hingegen, ob das Volumen der grauen Substanz an dieser spezifischen Stelle im posterioren supramarginalen Gyrus Voraussetzung für einen großen Wortschatz oder das Resultat dessen war (Lee et al., 2007). Die Ergebnisse konnten von Richardson et al. (2010) reproduziert werden.

Für die expressive Sprache – die Sprachproduktion – wird angenommen, dass der Bereich im linken inferioren frontalen Gyrus im Bereich des historischen Broca-Areals eine große Bedeutung hat (Friederici, 2003). Hier werden sensorische phonologische Informationen in einen artikulatorischen Output umgesetzt (Hickok & Poeppel, 2007). Auch das Cerebellum hat einen indirekten Einfluss auf die Sprachproduktion und spielt zudem insbesondere für die Flüssigkeit der Sprachproduktion eine große Rolle (Petersen et al., 1989; Desmond & Fiez, 1998; Jansen et al., 2005; Grogan et al., 2009; Murdoch, 2010; Máté et al., 2016). Verschiedene Aspekte der Sprachproduktion wurden in einer Studie von Grogan et al. (2009) untersucht: Hier zeigten sich eine Korrelation der Dichte der grauen Substanz sowohl im Bereich des rechten als auch des linken Cerebellums mit der Flüssigkeit der Sprachproduktion der Probanden.

Für die Lesefähigkeiten konnte gezeigt werden, dass das Volumen an grauer Substanz in bestimmten Gehirnregionen bei Kindern und Jugendlichen mit einer Lese- / Rechtschreibstörung (LRS) nach intensivem Lesetraining mit ihren Lesefähigkeiten zugenommen hat (Krafnick et al., 2011). Von einer LRS spricht man, wenn die Lese- / Rechtschreibleistung deutlich unter der aufgrund von Alter und allgemeiner Intelligenz erwarteten Leistung zurückbleibt (Schöler & Welling, 2007). Krafnick et al. (2011) fokussieren sich, ähnlich wie die vorliegende Arbeit, auf die Untersuchung von jungen Probanden (7–11 Jahre). Die gefundenen Regionen waren der linke anteriore fusiforme Gyrus, der linke Precuneus, das rechte Cerebellum und der rechte Hippocampus. Eine andere Studie zeigt auf, dass LRS mit einer Reduktion von GM-Volumen in bestimmten abgrenzbaren Region des Gehirns einhergeht (Brambati et al., 2004). Dies be-

traf die Regionen bilateral im Planum temporale, im inferioren temporalen Kortex und in den zerebellären Kernregionen sowie im linken superioren und inferioren temporalen Gyrus und im rechten mittleren temporalen Gyrus.

Eine Übersichtsarbeit über Studien zur strukturellen Bildgebung von Richardson & Price (2009) fasst wichtige Erkenntnisse zu strukturellen Korrelaten von sprachlichen Funktionen bei Gesunden zusammen. Richardson & Price (2009) zeigen darin für verschiedene Sprachfunktionen (Sprachverständnis, Phonologie, Sprachproduktion, Lesefähigkeiten) eine Beziehung zwischen der Gehirnstruktur bestimmter Regionen und einer aufgabenbezogenen Performance auf. Diese Beziehung sei oft verknüpft mit einer Aktivierung in der funktionellen Bildgebung (Richardson & Price, 2009).

Für die Volumetrie-Analyse wurde aufgrund von obigen Ausführungen folgende Hypothese aufgestellt:

Hypothese I: Wir erwarten mehr Volumen an grauer Substanz in sprachbezogenen Regionen bei Probanden mit besseren sprachbezogenen Fertigkeiten als bei Probanden mit schwächeren sprachbezogenen Fertigkeiten.

1.3.2 Asymmetrie der grauen Substanz

Neuroanatomische Asymmetrien wurden bereits vielfach in der Literatur beschrieben (Geschwind & Levitsky, 1968; Geschwind & Galaburda, 1985a; Geschwind & Galaburda, 1985b; Beaton, 1997). Makroskopische Asymmetrien zeigen sich in einem vergrößerten rechten Frontallappen und einem vergrößerten linken Okzipitallappen, den sogenannten frontalen und okzipitalen Petalia (LeMay, 1977; Watkins et al., 2001). Auch die Asymmetrie des Planum temporale ist oft schon makroskopisch sichtbar (Geschwind & Levitsky, 1968; Beaton, 1997).

Die Asymmetrie der grauen Substanz wurde in der Vergangenheit bereits mittels VBM-Analyse untersucht (Good et al., 2001; Watkins et al., 2001; Hervé et al., 2006; Takao et al., 2011; Ocklenburg et al., 2016). Die Probanden dieser Forschungsarbeiten waren alle über 18 Jahre alt. Regionen mit nach rechts ge-

richteter Asymmetrie, die vermehrt genannt wurden, waren das Cingulum (Good et al., 2001; Watkins et al., 2001; Hervé et al., 2006; Takao et al., 2011; Ocklenburg et al., 2016), der Nucleus Caudatus (Watkins et al., 2001; Hervé et al., 2006; Ocklenburg et al., 2016) und (laterale) (Good et al., 2001) zerebelläre Bereich (Hervé et al., 2006; Takao et al., 2011; Ocklenburg et al., 2016). Regionen mit nach links gerichteter Asymmetrie, die vermehrt genannt wurden, waren das Planum temporale bzw. der superiore temporale Gyrus (Good et al., 2001; Watkins et al., 2001; Hervé et al., 2006; Takao et al., 2011; Ocklenburg et al., 2016), die Insula (Watkins et al., 2001; Hervé et al., 2006; Takao et al., 2011) sowie posteriore (Ocklenburg et al., 2016) und mediale (Good et al., 2001) zerebelläre Regionen (Takao et al., 2011).

Die Analyse von strukturellen Asymmetrien kann dabei möglicherweise wichtige Hinweise liefern für die neuroanatomische Verortung und Vernetzung von lateralisierten Hirnfunktionen wie der Sprachproduktion (Watkins et al., 2001). Insbesondere die Asymmetrie des Planum temporale wurde in der Vergangenheit immer wieder in Verbindung mit sprachbezogenen Fertigkeiten gebracht (Geschwind & Levitsky, 1968; Galaburda et al., 1978; Jäncke et al., 1994; Beaton, 1997; Jäncke et al., 2002). Dabei schließt das linke Planum temporale das historische Wernicke-Areal mit ein (Hugdahl, 2005).

Für die Asymmetrie-Analyse wurden aufgrund von obigen Ausführungen folgende Hypothesen aufgestellt:

Hypothesen:

II. Wir erwarten eine Asymmetrie in Regionen, die in vorherigen Studien schon als asymmetrisch beschrieben wurden.

a. Vor allem erwarten wir eine rechtsgerichtete Asymmetrie mit einem größeren Volumen im Cingulum, im Nucleus Caudatus und im Cerebellum vor allem in lateralen Bereichen.

Wir erwarten eine linksgerichtete Asymmetrie im superioren temporalen Gyrus, der anterioren Insula und im Cerebellum vor allem in posterioren und medialen Bereichen.

- b. Wir erwarten, dass sich eine linksgerichtete Asymmetrie in sprachbezogenen Regionen des Temporal- und des Frontallappens zeigt.

III. Wir erwarten, dass eine linksgerichtete Asymmetrie in sprachbezogenen Regionen (v.a. des Temporal- und des Frontallappens) positiv mit den sprachbezogenen Fertigkeiten korreliert.

1.3.3 Lateralisierung

Die Sprachproduktion stellt eine – in der Regel links – lateralisierte Gehirnfunktion dar (siehe 1.1.3), was für Männer und Frauen gleichermaßen zutrifft (Frost et al., 1999; Mazoyer et al., 2014). Anhand von fMRT-Daten lässt sich die Lateralisierung der Aktivierung bei Sprachproduktion mittels eines Lateralisierungsindex (LI) ausdrücken (Wilke & Lidzba, 2007). So erhält man ein Surrogat für die Lateralisierung der Sprachproduktion. In vorangegangenen Studien wurde untersucht, inwieweit die Lateralisierung der Sprachproduktion mit dem Alter korreliert. Dabei wurde, je nach betreffender Region und Untersuchungsmethode, ein Alterseffekt im Sinne einer stärkeren Lateralisierung mit zunehmendem Alter nachgewiesen (Holland et al., 2001; Szaflarski et al., 2006; Everts et al., 2009; Lidzba et al., 2011) oder nicht nachgewiesen (Lee et al., 1999; Gaillard et al., 2003; Wood et al., 2004; Lidzba et al., 2011).

Über den Zusammenhang der Lateralisierung der Sprache und der Performance von Probanden in sprachbezogenen Tests gab es in der Vergangenheit widersprüchliche Resultate. Knecht et al. (2001) konnten bei Erwachsenen keine Korrelation der Lateralisierung und der Performance in sprachbezogenen Tests feststellen. Ebenso haben Lidzba et al. (2011) bei gesunden Kindern und jungen Erwachsenen keinen Zusammenhang feststellen können zwischen der Lateralisierung und den sprachbezogenen Fertigkeiten, die durch einen verbalen Intelligenz-Quotienten (IQ) abgebildet wurden. Everts et al. (2009) konnten in ihrer Arbeit hingegen einen positiven Zusammenhang zwischen sprachbezogenen Fertigkeiten und Lateralisierung nachweisen. Auch Mellet et al. (2014) fanden einen Zusammenhang zwischen Sprachfähigkeiten und Lateralisierung.

Für die Lateralisierungs-Analyse wurden aufgrund von obigen Ausführungen (siehe 1.3.3) folgende Hypothesen aufgestellt:

Hypothesen:

- IV. Wir erwarten eine positive Korrelation zwischen dem LI für Sprachproduktion und dem Alter.
- V. Wir erwarten eine positive Korrelation zwischen dem LI für Sprachproduktion und den sprachbezogenen Fertigkeiten.

1.3.4 Fragestellung

Ziel der Arbeit war es also einerseits, auf Grundlage von Untersuchungen der grauen Substanz von jungen (8–29 Jahre) Probanden mit nachgewiesener linksseitiger Sprachdominanz strukturelle Korrelate für sprachbezogene Fertigkeiten auszumachen. Dabei war zunächst zu prüfen, ob es Volumenunterschiede in der grauen Substanz von Probanden mit besonders gut bzw. schwächer ausgeprägten sprachbezogenen Fertigkeiten gibt (Volumetrie-Analyse). Anschließend sollte die Asymmetrie der Hemisphären selbst untersucht werden und geprüft werden, ob bei einem jungen gesunden Probandenkollektiv ähnliche asymmetrische Regionen zu finden sind wie in vergleichbaren Untersuchungen bei Erwachsenen (siehe 1.3.2). Die gefundenen asymmetrischen Bereiche sollten dann mit den sprachbezogenen Fertigkeiten der Probanden in Verbindung gebracht werden (Asymmetrie-Analyse).

Zum anderen sollte bei jungen Probanden untersucht werden, inwiefern eine Lateralisierung der Sprachproduktion mit dem Alter und der Performance in sprachbezogenen Aufgaben zusammenhängt (Lateralisierungs-Analyse).

Zur Klärung dieser Fragestellung sollten oben genannte Hypothesen (siehe 1.3.1, 1.3.2, 1.3.3) überprüft werden.

2 Probanden und Methoden

Die Daten der vorliegenden Dissertation wurden im Rahmen der *Early Brain Plasticity* (EBP) -Studie erhoben. Bei dieser handelt es sich um eine multizentrische, prospektive Vergleichsstudie mit Förderung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (Fördernummer: DFG LI1925/4-1). Es sollten die Auswirkungen frühkindlicher Gehirnschädigungen auf die Ausbildung kontraläsionaler Netzwerke (Sprache / Sensomotorik) untersucht werden. Grundlage der hier vorgelegten Arbeit bilden die MRT-Daten der gesunden Kontrollgruppe und die dazugehörigen Daten der neuropsychologischen Testung.

Die Studie wurde durch die Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Eberhard-Karls-Universität Tübingen zustimmend bewertet (Nr. 693/2014B01).

2.1 Probandenkollektiv

Die Rekrutierung der Kontrollgruppe erfolgte ausschließlich in Tübingen unter Zuhilfenahme öffentlicher Ausschreibungen unter anderem über das klinikinterne Mitarbeiter-Informationssystem. Um eine regelrechte Teilnahme an den Testungen zu gewährleisten, wurden ein Mindestalter von acht Jahren, mindestens eine kognitive Normalbegabung ($IQ \geq 70$) sowie Deutsch als Muttersprache vorausgesetzt.

Ein Ausschluss erfolgte beim Vorliegen von neurologischen oder psychiatrischen Vorerkrankungen sowie bei üblichen MRT-Kontraindikationen (nicht-entfernbar ferromagnetische Implantate, Klaustrophobie, Schwangerschaft). Um in der vorliegenden Studie eine einheitlich linksseitige Sprachrepräsentation zu gewährleisten, wurden Probanden, bei denen in der Analyse eine rechtsseitige Sprachrepräsentation gefunden wurde, ausgeschlossen. Probanden sowie – bei Minderjährigen – ein Erziehungsberechtigter wurden über den Studienablauf, Studienziele und mögliche Risiken aufgeklärt. Die Erziehungsberechtigten und Probanden gaben ihr schriftliches Einverständnis und Kinder ihre mündli-

che Zustimmung. Für den zeitlichen Aufwand erhielten die Beteiligten eine Entschädigung, zudem wurden die Fahrtkosten erstattet.

Für die vorliegende Studie konnten 38 gesunde Kinder und junge Erwachsene rekrutiert werden. Ein Proband wurde aufgrund einer rechtsseitigen Sprachrepräsentation im fMRT ausgeschlossen. Von den übrigen 37 Teilnehmern musste eine Probandin ausgeschlossen werden, da sie wiederholt nicht zur neuropsychologischen Testung erschien. Zwei Probanden mussten ausgeschlossen werden, da ihre Lesefähigkeiten nicht ausreichten, um die Lesetests in der Sprachtestung zu absolvieren. Ein Proband musste aufgrund von Bewegungsartefakten in den strukturellen MRT-Bildern ausgeschlossen werden. Letztlich konnten somit Daten von 33 Probanden mit linksseitiger Sprachrepräsentation für diese Arbeit eingeschlossen werden.

2.2 Ablauf der Studie

Die Händigkeit der Probanden wurde anamnestisch erfasst. Die Probanden bzw. deren Erziehungsberechtigten wurden gefragt, ob sie bzw. ihr Kind Rechts- oder Linkshänder oder beidhändig seien bzw. sei. Die anamnestische Erhebung der Händigkeit („mit welcher Hand schreibst Du?“) korreliert dabei stark mit dem Ergebnis aus umfassenderen Fragebögen (Wilke et al., 2008).

Die Untersuchungen der Probanden umfassten den Bildgebungs-Teil der Studie (MRT-Untersuchung) (siehe 2.3 und 2.4) und die neuropsychologische Testung (siehe 2.5).

Dabei ist eine MRT-Untersuchung insbesondere für Kinder eine besondere Herausforderung (Byars et al., 2002; Wilke et al., 2003; O'Shaughnessy et al., 2008; Freilich & Gaillard, 2010). Um verwertbare Daten zu generieren, müssen die Probanden über eine längere Zeit möglichst ruhig liegen, da insbesondere das fMRT äußerst sensitiv auf Bewegungsartefakte reagiert (Wu et al., 1997; Lund et al., 2005; Lemieux et al., 2007; Freilich & Gaillard, 2010). Aus diesem Grund wurde darauf geachtet, die Teilnehmenden möglichst bequem zu lagern. Dies erfolgte unter anderem durch die Auspolsterung der Kopfspule. Ein MRT-

Scanner kann durch die Enge und durch den Lärmpegel beängstigend wirken. Die ausführliche Vorbereitung der jungen Probanden sowie die Verständlichkeit der dargebotenen Aufgaben und eine möglichst kurze Zeit im MRT-Scanner sind weitere Faktoren, die eine erfolgreiche Untersuchung ermöglichen (Yerys et al., 2009; Freilich & Gaillard, 2010; Wilke et al., 2018). Aus diesem Grund wurde vorab der Ablauf der Messung mit den Teilnehmenden besprochen. Die Aufgabe wurde mehrfach an Beispielen erklärt und es wurde sich vergewissert, dass alles verstanden worden war. Den Probanden wurden für die strukturelle Messung Filme präsentiert, die sie sich selbst aussuchen konnten. Dadurch waren sie in der Zeit der Messung abgelenkt und konnten entspannen. Dies trägt dazu bei, die Compliance zu erhöhen (Byars et al., 2002). Die Probanden trugen Kopfhörer. Dies gewährleistet den notwendigen Gehörschutz und erlaubt es zusätzlich, den Ton der Filme zu hören. Außerdem war hiermit zwischen den Messungen eine Kommunikation mit dem Kontrollraum möglich.

2.3 MRT-Daten

Die Probanden wurden mit einem 1,5 Tesla MRT-Gerät (Avanto, Siemens Medizintechnik, Erlangen, Deutschland) unter Verwendung einer 8-Kanal-Kopfspule untersucht.

Für die strukturelle Bildgebung wurde ein T_1 -gewichteter 3D-Datensatz aufgezeichnet. Für die funktionelle Bildgebung wurde eine *Echo Planar Imaging* (EPI)-Sequenz (Echoplanare Bildgebung) verwendet. Eine B_0 -Fieldmap wurde über eine Gradienten-Echo-Sequenz aufgenommen. Die genaue Charakterisierung der Sequenzen ist in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1

Charakterisierung der verwendeten Sequenzen

	T ₁	EPI	B0-Fieldmap
Repetitionszeit	1300 ms	3000 ms	N/A
Echozeit	2,92 ms	40 ms	5,19 / 9,95 ms
Matrix	265 x 265	64 x 64	64 x 64
Schichten	176 sagittal	40 axial	40 axial
Voxel-Größe	1 x 1 x 1 mm ³	3 x 3 x 3 mm ³	3 x 3 x 3 mm ³

Anmerkung. EPI = Echo Planar Imaging.

2.4 Datenverarbeitung MRT

Im Vorfeld der Auswertung wurden die *Digital Imaging and Communications in Medicine* (DICOM)-Rohdaten in das auswertbare *Neuroimaging Informatics Technology Initiative* (NIfTI) -Format transformiert. Die MRT-Datenverarbeitung sowohl der funktionellen Bilddaten als auch der strukturellen Bilddaten erfolgte mittels *Statistical Parametric Mapping* (SPM) 12 (Wellcome Department of Imaging Neurosciences, UCL, UK), der darin implementierten *Computational Anatomy Toolbox* (CAT12) (Christian Gaser und Robert Dahnke, Institute für Psychiatrie und Neurologie, Universitätsklinikum Jena) und benutzerdefinierten Skripten in Matlab (Mathworks, Natick, MA, USA). Für einige Schritte wie die Erstellung von Masken sowie zur Visualisierung der Ergebnisse wurde MRICron (Rorden et al., 2007) genutzt.

2.4.1 Strukturelle MRT-Daten – Volumetrie

Die strukturellen MRT-Daten wurden zunächst einigen Vorverarbeitungsschritten unterzogen. Anschließend erfolgte die statistische Analyse.

2.4.1.1 Vorverarbeitung

Unter Verwendung der CAT12-Toolbox wurden die strukturellen Bilder zunächst in GM, WM und CSF segmentiert. Dieser Segmentierungsprozess gründet auf unterschiedlichen Voxel-Intensitäten der verschiedenen Gewebstypen und auf Wahrscheinlichkeitsberechnungen, an einer bestimmten Lokalisation einen bestimmten Gewebstyp vorzufinden. Der zugrundeliegende Segmentierungs-Algorithmus basiert auf einer *Adaptive Maximum A Posterior* (AMAP) -Technik (Rajapakse et al., 1997). Dabei werden Partialvolumeneffekte berücksichtigt, sodass eine genauere Segmentierung möglich wird (Tohka et al., 2004). Es wurden zwei *Denoising*-Methoden angewandt: ein räumlich adaptiver SANLM-Filter (Manjón et al., 2010) und ein klassisches Markov-Zufallsfeld (*Markov Random Field* (MRF)) als Teil der AMAP-Segmentierung (Cuadra et al., 2005). Danach erfolgte ein Normalisierungsschritt auf Grundlage des *Diffeomorphic Anatomical Registration using Exponentiated Lie algebra* (DARTEL) -Algorithmus. DARTEL ist ein hoch-dimensionaler Normalisierungsalgorithmus, mithilfe dessen ein studienspezifisches Referenzgehirn („*template*“) erstellt werden kann (Ashburner, 2007), während die Information zur nicht-linearen Transformation der Bilder in Vektorfeldern („*flow fields*“) gespeichert wird (Kurth et al., 2015). In der Vergangenheit konnte gezeigt werden, dass DARTEL anderen Normalisierungsalgorithmen überlegen ist (Klein et al., 2009). Durch die räumliche Normalisierung werden die Bilder der ungleich großen Gehirne in einem einheitlichen stereotaktischen Raum so verzogen und gestaucht, dass an den gleichen Stellen im Referenzraum bei allen Bildern die gleiche anatomische Struktur zu finden ist. Dabei werden die Voxelwert-Unterschiede beibehalten, sodass die relativen Verhältnisse bestehen bleiben. So wird eine Vergleichbarkeit der Bilder hergestellt.

Zur Erstellung eines benutzerdefinierten DARTEL *templates* wurden die normalisierten GM- und WM-Gewebssegmente in den DARTEL-Template-Generierungsalgorithmus von SPM12 eingebracht. Dabei wurden die Bilder wiederholt gemittelt und so Referenzmittelbilder erzeugt. Auf diese wurden die Bilder wiederum in einem zweiten Schritt registriert, sodass schlussendlich ein

sehr detailliertes, studienspezifisches Mittelwert-*template* erzeugt wurde (Kurth et al., 2015).

Anschließend wurden die ursprünglichen GM-Segmente auf dieses studienspezifische Mittelwert-*template* hochdimensional normalisiert, um eine möglichst genaue Übereinstimmung der Gehirne zueinander zu erreichen, wobei eine Korrektur der globalen und regionalen Deformationen durch die Modulation mit der Determinanten der Normalisierungsmatrix erreicht wurde (Good et al., 2001). Die sich hieraus ergebenden modulierten GM-Segmente wurden im Anschluss mit einem isotropen Gauß-Filter von 8 mm *full width at half maximum* (FWHM) räumlich geglättet. Dabei werden die Signalwerte benachbarter Voxel auf Grundlage einer Gauß-Verteilung gemittelt. Dies dient einerseits dazu, Voxel-Artefakte zu minimieren und somit ein höheres Signal-Rauschverhältnis herzustellen. Andererseits nähern sich die Daten dann einer Normalverteilung an, was die Validität statistischer Test erhöht (Ashburner & Friston, 2000). Des Weiteren können somit feine Unterschiede in der räumlichen Orientierung, die trotz räumlicher Normalisierung noch zwischen den Gehirnen bestehen, ausgeglichen werden (Ashburner & Friston, 2000; Kurth et al., 2015). Die modulierten und geglätteten GM-Bilder gingen dann in die folgende statistische Analyse ein.

2.4.1.2 Statistische VBM-Analyse – Volumetrie

Die Analyse der Daten erfolgte auf Grundlage des Allgemeinen Linearen Modells (Friston et al., 1994). Es wurde ein Einstichproben-t-Test durchgeführt mit *Alter* und *Geschlecht* als Covariaten. Alter und Geschlecht wurden als Covariaten gewählt, um Effekte, die allein auf diese Variablen zurückzuführen sind (Gennatas et al., 2017), zu berücksichtigen. Eine zuvor auf Grundlage des DARTEL *templates* erstellte GM-Maske grenzte die Analyse auf die graue Substanz ein. Die Erfassung der sprachbezogenen Fertigkeiten erfolgte mittels zweier Sprachteste (siehe 2.5.1 und 2.5.2). Es erfolgte ein Extremgruppenvergleich. Um eine aussagekräftige Gruppengröße beizubehalten, wurde jeweils das stärkste Drittel der Probanden (bezogen auf ihre Performance in den Sprachtests) mit dem schwächsten Drittel verglichen (Bortz & Schuster, 2011).

Daraus ergaben sich fünf einzelne Analysen für die durch die Sprachtestung (siehe 2.5) erhobenen Werte: *Gesamtwert Lesen*, *phonologische Bewusstheit*, *expressive Sprachentwicklung*, *auditives Kurzzeitgedächtnis*, *PPVT*. Alle gefundenen Cluster wurden auf Cluster Ebene für multiple Vergleiche mit p *familywise error rate* (FWE) $< 0,05$ und einem *Cluster forming threshold* von $p < 0,001$ korrigiert.

2.4.2 Strukturelle MRT-Daten – Asymmetrie-Analyse

Die T_1 -gewichteten Datensätze wurden auf Grundlage einer 12 Schritte umfassenden Anleitung von Kurth et al. (2015) im Hinblick auf ihre Asymmetrie auf Voxel-Ebene analysiert. Kurth et al. (2015) haben ihre detaillierte Anleitung für SPM8 und die darin implementierte VBM8 Toolbox bereitgestellt. Es konnte jedoch die Überlegenheit der SPM12 Software mit der darin implementierten CAT12-Toolbox gegenüber SPM8 gezeigt werden (Farokhian et al., 2017), weswegen für die vorliegende Analyse die neuere Software verwendet wurde. Die grundsätzliche Vorgehensweise von Kurth et al. (2015) wurde jedoch beibehalten. Bei einer Asymmetrie-Analyse ist es wichtig, nicht nur eine Voxel für Voxel Übereinstimmung für die unterschiedlichen Datensätze zu generieren (wie bei einer Standard-VBM-Analyse üblich), sondern auch eine Voxel-weise Übereinstimmung über beide Hemisphären eines Individuums zu schaffen (Kurth et al., 2015). Im Zuge der Analyse wird daher ein Asymmetrie-Index (AI) berechnet (siehe 2.4.2.2). Ein positiver AI-Wert zeigt hierbei eine nach rechts gerichtete Asymmetrie an, ein negativer AI-Wert hingegen eine nach links gerichtete Asymmetrie.

2.4.2.1 Vorverarbeitung

Im folgenden Abschnitt werden die Vorverarbeitungs-Schritte der Anleitung von Kurth et al. (2015) ausführlich dargelegt.

Zunächst erfolgte die Segmentierung der Daten in GM und WM unter Zuhilfenahme einer symmetrischen *tissue probability map*, einer Karte, die angibt, wie wahrscheinlich es ist, an einer bestimmten Stelle im Gehirn auf einen bestimm-

ten Gewebetyp (GM, WM, CSF) zu treffen. Im darauffolgenden Schritt wurden die GM- und WM-Segmente mithilfe eines von den Autoren zum freien Download zur Verfügung gestellten Skripts (*Supplementary Software 2 Step2*) (verfügbar über die Online-Version des Papers von Kurth et al. (2015)) an der Mittellinie gespiegelt. Dann wurde auf Grundlage der ursprünglichen und der gespiegelten GM- und WM-Segmente ein symmetrisches DARTEL *template* erstellt. Außerdem wurden in diesem Schritt die *flow fields* erstellt, in denen die Information zur nicht-linearen Transformation jedes GM-Segments enthalten ist. Im nächsten Schritt wurden dann mithilfe dieser *flow fields* die ursprünglichen und die gespiegelten GM-Segmente auf das DARTEL *template* hochdimensional räumlich normalisiert. Unter Verwendung von MRICron wurde dann auf Grundlage des GM-DARTEL *templates* eine rechts-hemisphärische Maske erstellt. Im nächsten Schritt wurden sowohl die AI-Bilder generiert als auch die linke Hemisphäre aus den Daten entfernt. Hierzu wurden die ursprünglichen räumlich normalisierten GM-Bilder ($i1$), die gespiegelten räumlich normalisierten GM-Bilder ($i2$) und die rechts-hemisphärische Maske ($i3$) genutzt. Für jeden Datensatz wurde einzeln mittels des Ausdrucks $((i1-i2)/((i1+i2)*0.5))*i3$ ein AI-Bild erzeugt, welches räumlich nur die rechte Hemisphäre einnimmt, aber die Informationen über die Asymmetrie zwischen beiden Hemisphären beinhaltet. Schließlich wurden die AI-Bilder räumlich geglättet mit einer Filterbreite FWHM = 8 mm. Als Ergebnis der Vorverarbeitung lag nun für jeden Probanden ein moduliertes und geglättetes AI-Bild vor.

2.4.2.2 Statistische VBM-Analyse – Asymmetrie-Ganzhirnanalyse

Die Analyse der Daten erfolgte auf Grundlage des Allgemeinen Linearen Modells (Friston et al., 1994). Es wurde mithilfe des DARTEL *templates* und der in der Vorverarbeitung erstellten rechts-hemisphärischen Maske eine GM-Maske erstellt. Mithilfe derer wurde die statistische Analyse auf Gehirnregionen beschränkt, die mutmaßlich graue Substanz enthalten (Kurth et al., 2015). Es erfolgte ein Einstichproben-t-Test. *Alter* und *Geschlecht* fungierten als Covariaten, um Alterseffekte und Effekte, die durch das Geschlecht an sich entstehen, ausschließen zu können (Gennatas et al., 2017). Durch die Definition eines geeig-

neten Kontrastes wurden nur solche Cluster angezeigt, in denen eine Asymmetrie der Gehirnstrukturen vorliegt. Ein positiver Kontrast (+1) zeigte dabei Cluster mit einer nach rechts gerichteten Asymmetrie an; ein negativer Kontrast (-1) Cluster mit einer nach links gerichteten Asymmetrie. Alle gefundenen Cluster wurden FWE korrigiert ($p < 0,05$) und einem *cluster forming threshold* auf Cluster-Ebene ($p < 0,001$) unterzogen. Dann wurde ein Skript (*Supplementary Software 1*) von Kurth et al. (2015) (verfügbar über die Online-Version des Papers von Kurth et al. (2015)) angewandt, um die Als zu extrahieren.

2.4.2.3 Statistische VBM-Analyse – *Region of Interest* (ROI) -Analyse

Die Analyse der Daten für die *Region of Interest* (ROI) -Analyse erfolgte auf Grundlage des Allgemeinen Linearen Modells (Friston et al., 1994). *Alter* und *Geschlecht* fungierten als Covariaten, um Effekte, die auf diese Variablen zurückzuführen sind (Gennatas et al., 2017), zu nivellieren. Auf Grundlage der Ergebnisse der funktionellen Daten (vgl. 2.4.3.4) wurden Masken erstellt, die die Analyse auf einen temporalen (ROI 1) und einen frontalen Bereich (ROI 2) beschränkt. Diese Masken für den temporalen und frontalen Bereich wurden dann mit derselben Maske kombiniert, die die Analyse auf die graue Substanz begrenzt (siehe 2.4.2.2). Die so erstellten fertigen ROI-Masken sind in Abbildung 4 dargestellt.

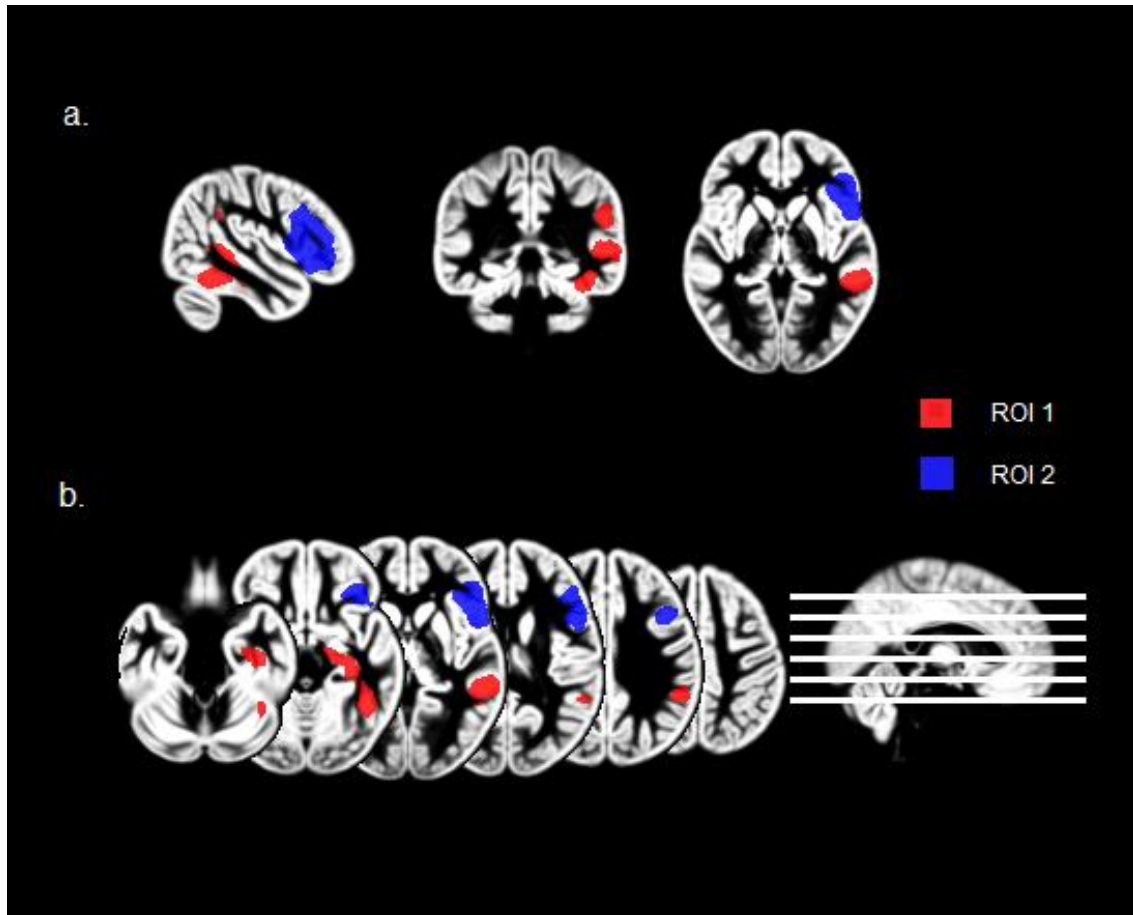


Abbildung 4. Darstellung der Masken, die die Region of Interest (ROI) -Analysen begrenzen. In a. ist die graue Substanz im sagittalen, koronaren und axialen Schnitt dargestellt. In b. sind mehrere axiale Schichten der grauen Substanz dargestellt. Die Masken, die die ROI-Analyse begrenzen, sind farblich markiert. Dabei ist die Maske für die ROI 1 -Analyse im Temporallappen und umgebenden Gewebe lokalisiert und in Rot markiert. Die Maske für die ROI 2 -Analyse ist in frontalen Bereichen des Gehirns lokalisiert und in Blau markiert. Die Masken wurden über die rechte Hälfte der grauen Substanz gelegt (studienpezifisches *template*). Eigene Abbildung, erstellt mittels MRICron.

Das weitere Vorgehen entsprach dem unter 2.4.2.2 angegebenen Verfahren unter Einschränkung auf die durch die Masken jeweils festgelegten Bereiche: Es erfolgte ein Einstichproben-t-Test. *Alter* und *Geschlecht* fungierten als Covariaten. Alle gefundenen Cluster wurden FWE korrigiert ($p < 0,050$) und einem *cluster forming threshold* auf Cluster-Ebene ($p < 0,001$) unterzogen. Das Skript (*Supplementary Software 1*) von Kurth et al. (2015) wurde angewandt, um die Als zu extrahieren.

2.4.3 fMRT-Daten

Die fMRT-Daten dienten in dieser Arbeit der Bestimmung der hemisphärischen Dominanz für produktive Sprache und bildeten die Basis zur Generierung der ROI-Masken in frontalen und temporalen Bereichen (siehe 2.4.2.3).

2.4.3.1 Vokal-Identifikations-Aufgabe (VIT)

Für die funktionelle Messung bearbeiteten die Probanden im Scanner die Vokal-Identifikations-Aufgabe (*Vowel Identification Task*, VIT) (Wilke et al., 2006). Bei der VIT handelt es sich um eine gut etablierte Aufgabe, die typischerweise eine Aktivität in inferioren frontalen Spracharealen („Broca Region“) der linken Hemisphäre evoziert (Wilke et al., 2006). Sie enthält zwei Bedingungen, die blockweise abwechselnd dargeboten werden. In der aktiven Bedingung werden den Teilnehmenden Bilder von Gegenständen präsentiert. Sie müssen dann per Knopfdruck entscheiden, ob im Namen des präsentierten Objektes der Laut /i/ enthalten ist. Für die Entscheidung, ob der Vokal enthalten ist oder nicht, müssen die Probanden sich das Wort still vorsprechen. Somit bildet diese aktive Bedingung den Prozess der Sprachproduktion ab. In der Kontrollbedingung werden den Probanden nebeneinander zwei abstrakte geometrische Bilder gezeigt. Sie müssen per Knopfdruck entscheiden, ob das eine Bild ein Bildausschnitt des anderen Bildes darstellt. Zur Bearbeitung der Aufgabe müssen die Probanden sowohl auf visuell-räumliche Gehirnfunktionen zurückgreifen als auch eine Entscheidung treffen. Dieser visuell-räumliche Stimulus und der Prozess der Entscheidungsfindung der Kontrollbedingung kann in der Auswertung dann in Kontrast zur aktiven Bedingung gesetzt werden (Friston et al., 1994; Donaldson & Buckner, 2001; Ebner et al., 2011). So können in der aktiven Bedingung die visuelle Komponente, die durch die bloße optische Präsentation der Gegenstände evoziert wird, und die Komponente der Entscheidungsfindung eliminiert werden. Durch diese feine Abstimmung der aktiven Bedingung mit der Kontrollbedingung kann so die Gehirnfunktion von Interesse – hier die Sprachproduktion – isoliert untersucht werden (Aguirre & D`Esposito, 1999; Wilke et al., 2003). Die aktive Bedingung sowie die Kontrollbedingung sind in Abbildung

5 beispielhaft dargestellt. Die so gewonnenen funktionellen Datensätze wurden zur Berechnung eines LIs und zur Erstellung von Masken für spezifischen ROIs verwendet (siehe Abbildung 4, oben).

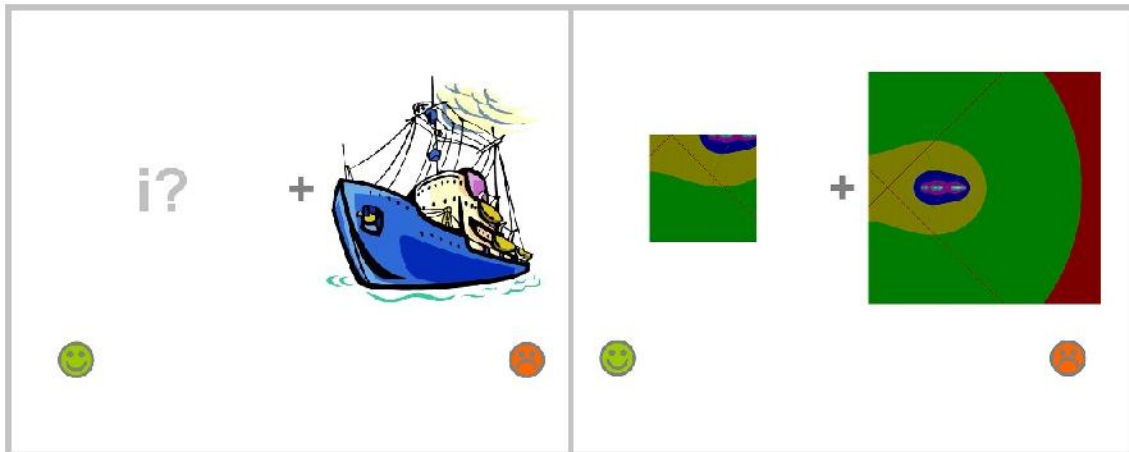


Abbildung 5. Beispielbild aus der Vokal-Identifikationsaufgabe (VIT) (Wilke et al., 2006). Das linke Bild mit dem Schiff stellt die aktive Bedingung dar. Der Proband muss entscheiden, ob in dem als Bild präsentierten Wort der Laut /i/ enthalten ist. Das rechte Bild zeigt die Kontrollbedingung in Form von Mustern. Der Proband muss sich hier entscheiden, ob das präsentierte kleinere Muster ein Teil des größeren Musters ist. Die Kontrollbedingung und die aktive Bedingung werden im Blockdesign gezeigt. Die Stimuli der VIT wurden ursprünglich aus Online-Quellen zusammengestellt (Barry's Clipart Server: www.barrysclipart.com; ChaosPro, version 3.1: www.chaospro.de).

2.4.3.2 Vorverarbeitung

Um die Stabilisierung der longitudinalen Magnetisierung zu gewährleisten, wurden mit Hilfe eines benutzerdefinierten Skripts die ersten zehn Bilder der funktionellen Serie verworfen. Die verbleibenden 100 EPI-Bilder wurden einem *denoising* genannten Prozess unterzogen. Bei diesem Entrauschungsschritt wird dabei auf Wavelet-Basis das Signal-Rausch-Verhältnis erhöht (Wink & Roerdink, 2004).

Das statische Magnetfeld des MRT-Geräts ist inhomogen, und durch die Anwesenheit des Kopfes im Scanner werden zusätzliche Verzerrungen bedingt. Auch die EPI-Aufnahmetechnik selbst ruft Bildverzerrungen hervor. Die individuell

aufgenommene B0-Fieldmap charakterisiert diese Inhomogenitäten. Um diese Verzerrungen aus den Bildern zu entfernen und damit eine bessere anatomische Genauigkeit zu erreichen, findet über die individuell aufgenommene B0-Fieldmap eine Verzerrungskorrektur statt (Jezzard & Balaban, 1995; Andersson et al., 2001).

Es ist unmöglich, absolut bewegungslos im MRT-Scanner zu liegen. Über einen *realignment* oder *motion correction* – Bewegungskorrektur – genannten Prozess können kleine Bewegungen zwischen den einzelnen Bildern innerhalb einer Serie ausgeglichen werden. Serien mit Bewegungen um mehr als einer Voxel-Größe (3 mm) wurden verworfen (Wilke, 2012). Mithilfe der oben genannten Fieldmap werden in diesem Schritt außerdem die Verzerrungen korrigiert, die in Folge der Bewegung des Teilnehmenden im Hauptmagnetfeld entstehen („motion * B0 effects“; (Andersson et al., 2001)).

Die anatomischen Daten weisen eine höhere räumliche Auflösung auf und bieten einen besseren Kontrast. Sie werden daher für die weiteren Datenverarbeitungsschritte genutzt. Um die hierbei gewonnenen Parameter auch auf die funktionellen Daten anzuwenden, werden in einem Schritt der Koregistrierung die funktionellen auf die anatomischen Daten angepasst.

Dann erfolgten analog zu den anatomischen Daten die Segmentierung und die Normalisierung der Daten.

Die Bilder wurden im Anschluss mit einem isotropen Gauß-Filter von 9 mm FWHM räumlich geglättet.

2.4.3.3 Berechnung des Lateralisierungs-Index (LI)

Die Grundlage der Berechnung des LIs bildeten die funktionellen Datensätze. Zunächst wurden die Datensätze einzeln mittels des Allgemeinen Linearen Modells analysiert (Friston et al., 1995). Für jeden Probanden wurde ein LI berechnet. Die Berechnung erfolgte mittels der LI-Toolbox von Wilke & Lidzba (2007). Dabei wurde eine darin implementierte präfrontale Maske aus dem Hammersmith-Atlas verwendet, um die Analyse auf frontale Kortex-Regionen exklusive

des motorischen Kortexes einzuschränken (Hammers et al., 2003; Wilke & Lidzba, 2007)

Folgende Formel bildet die Grundlage des LI nach Wilke & Lidzba (2007):

$$LI = \frac{\sum \text{Aktivierung}_{links} - \sum \text{Aktivierung}_{rechts}}{\sum \text{Aktivierung}_{links} + \sum \text{Aktivierung}_{rechts}}$$

Um die Lateralisierung unabhängig von statistischen Schwellenwerten zu bewerten, wurde ein Bootstrapping-Ansatz genutzt (Wilke & Schmithorst, 2006). Die LI-Werte bewegen sich im Bereich von +1 (was einer ausschließlich linksseitigen Sprachrepräsentation entspricht) bis -1 (ausschließlich rechtsseitige Sprachrepräsentation). Werte zwischen +0,20 und -0,20 wurden analog zu vorangegangenen Studien als bilaterale Sprachrepräsentation gewertet (Wilke & Schmithorst, 2006; Wilke et al., 2011; Lidzba et al., 2017).

2.4.3.4 Erstellung der Masken für die ROI-Analysen

Die Analyse der Daten erfolgte auf Grundlage des Allgemeinen Linearen Modells (Friston et al., 1994). Die Erstellung der Masken für die ROI-Analyse erfolgte auf Basis der funktionellen Datensätze aus den gemittelten, normalisierten Kontrastbildern aller eingeschlossenen Probanden (vgl. 2.4.3.2). Im Rahmen einer Second-Level-Analyse erfolgte ein Einstichproben-t-Test. Durch die Definition eines geeigneten Kontrastes wurden nur solche Cluster angezeigt, die bei der Bearbeitung der Aufgabe signifikante Aktivierungen zeigten. Der *cluster forming threshold* betrug: $pFWE < 0.05$. Zudem wurde ein *extent threshold*, also eine Größenschwelle für die Cluster von 2000 Voxeln festgelegt. Alle gefundenen Cluster wurden noch einmal FWE korrigiert ($p < 0,05$). Die beiden so entstandenen Cluster im temporalen ($k = 6685$, $T = 15.5$, $pFWE < 0.001$) und im frontalen ($k = 6780$, $T = 15.14$, $pFWE < 0.001$) Bereich

gingen in die Weiterverarbeitung zur Erstellung der Masken für die ROI-Analyse ein (vgl. 2.4.2.3 und Abbildung 4).

2.5 Neuropsychologische Testung

2.5.1 Potsdam-Illinois Test für Psycholinguistische Fähigkeiten – P-ITPA

Der *Potsdam-Illinois Test für Psycholinguistische Fähigkeiten* (P-ITPA) (Esser & Wyszkon, 2010) bildet das deutsche Pendant zum im englischsprachigen Raum verbreiteten *Illinois Test of Psycholinguistic Abilities* (ITPA) (Hammill et al., 2001). Der Test wurde 2010 entwickelt und erfasst in 12 Untertests (UT) verschiedene Bereiche der laut- und schriftsprachlichen Entwicklung von Kindern im Alter von 4;0 (= Jahre; Monate) bis 11;5. Im UT1 müssen die Probanden Analogien bilden (Beispiel: „Ein Pferd ist schnell, eine Schildkröte ist...“). Im UT2 wird der Wortschatz überprüft: Die Probanden müssen anhand von vorgegebenen Attributen einen Begriff erkennen (Beispiel: „Ich denke an etwas, das hat einen Schnabel. Was könnte das sein?“). In UT3 wird die grammatikalische Entwicklung (Pluralbildung, Steigerung von Adjektiven, Bildung von Vergangenheitsformen) überprüft (Beispiel: „Das ist eine Zeitung. Das sind zwei...“). UT4 verlangt ein bloßes Nachsprechen semantisch sinnfreier Sätze (Beispiel: „Frösche spazieren nur auf Flugzeugen“). Hier sind sowohl grammatikalisches Regelwissen als auch auditive Merkfähigkeit gefordert. Der UT5, dessen Schwerpunkt auf der Erfassung phonologischer Fähigkeiten liegt, hat 3 Anteile. In UT5.1 müssen die Probanden aus drei Wörtern dasjenige herausfinden, was sich auf ein vorher präsentiertes reimt (Beispiel: „Was reimt sich auf Tonne? Müll, Tafel, Sonne?“). Dieser Test wird in der Regel nur Vorschulkindern präsentiert, da er für ältere Kinder zu einfach ist. In der Berechnung des Gesamtwerts für den UT5 wird bei älteren Kindern dann für den UT5.1 volle Punktzahl angenommen. Im UT5.2 geht es um Vokale-Ersetzen (Beispiel: „Mach aus allen ‚a‘ in Papa ein ‚i‘“). Im UT5.3 sollen die Probanden Konsonanten auslassen (Beispiel: „Sag mal ‚Klasse‘ ohne ‚l‘“). Der UT6 enthält wieder eine Aufgabe zur

auditiven Merkfähigkeit, bzw. zum phonematischen Kurzzeitgedächtnis. Der Proband muss immer länger werdende Reimfolgen (Beispiel: „Brief, schlief, rief, schief“) in korrekter Reihenfolge nachsprechen. Der UT7 fokussiert die Lesefähigkeit des Probanden. Er ist in zwei Anteile untergliedert. Zuerst soll der Proband einmal 32 einfache und kurze Wörter („leise“) von einem Kärtchen ablesen. Von einem zweiten Kärtchen soll er 24 schwierigere und längere Wörter (Beispiel: „Glühlampe“) ablesen. Es werden sowohl die Qualität des Lesens – über die Fehleranzahl – als auch die Quantität – über die Lesezeit – erhoben. Im Folgenden werden dem Probanden auf einem weiteren Kärtchen sinnfreie Wörter (Beispiel: „burkeln“) zum Lesen vorgelegt. Auch hier werden Fehleranzahl und Lesezeit erfasst. Das Lesen sinnfreier Wörter ermöglicht die Überprüfung der Fähigkeit der lautgetreuen Buchstabensynthese. Wortanfänge können hier nicht durch Raten mit bekannten Endungen ergänzt werden. Auf die Durchführung des UT8 und des UT9 (Tests zur Überprüfung der Rechtschreibung) wurde verzichtet. Dies erfolgte vor allem, da eine andere Probandengruppe (nicht Teil vorliegender Arbeit), die ebenso Teil des EBP-Projekts war, oftmals Einschränkungen in der Motorik mit sich brachten. Somit hätten die Schreibtests vermutlich keine validen Ergebnisse für diese Gruppe geliefert.

Aus den UTs werden Summenwerte errechnet. Aus dem UT2 und UT3 wird ein Summenwert erstellt zur *„expressiven Sprachentwicklung“*. Aus den drei Anteilen des UT5 wird ein Summenwert zur *„phonologischen Bewusstheit“* gebildet. Die UTs 4 und 6 bilden den Summenwert zum *„auditiven Kurzzeitgedächtnis“*. Aus UT1–UT6 wird ein Gesamtwert zur *„Gesamtsprachentwicklung“* gebildet. Zunächst wird aus den Fehlern und der benötigten Zeit bei den sinnvollen und bei den sinnfreien Wörtern in UT7 ein Wert errechnet. Aus diesen wird der Wert zu *„Gesamtwert Lesen“* bestimmt.

Die expressive Sprachfähigkeit beschreibt die Fähigkeit, Sprache aktiv zu verwenden bzw. sich in der Kommunikation situationsgerecht ausdrücken zu können. Phonologische Bewusstheit bezeichnet die Fähigkeit, Sprache in lautliche Einzelteile – heißt in Phoneme, in Silben, in Wörter und Sätze – zu zerlegen und zu analysieren (Tunmer & Hoover, 1993). Das auditive Kurzzeitgedächtnis ist eine Komponente des Arbeitsgedächtnisses und besteht einerseits aus ei-

nem Speicher, in dem phonologische Informationen aufgenommen werden und andererseits aus einem Prozess des inneren Wiederholens dieser phonologischen Informationen (Baddeley & Hitch, 1974).

2.5.2 Peabody Picture Vocabulary Test – PPVT

Der *Peabody Picture Vocabulary Test* in der 3. Ausgabe (PPVT) (Dunn et al., 2003) ist ein international verbreitetes Standardtestverfahren zur Bestimmung des rezeptiven Wortschatzes. Der Test ist für Jugendliche ab 13 Jahren und Erwachsene ausgelegt. Er besteht aus 89 Items, die in mehreren Einheiten dargeboten werden. Jedes Item besteht dabei aus einem vom Untersucher verbal präsentierten Wort und aus vier Bildern. Der Proband muss nun das zum Wort passende Bild aus diesen vier Bildern richtig zuordnen. Die Schwierigkeit der Aufgabe steigt von Einheit zu Einheit.

2.5.3 Test of Nonverbal Intelligence – TONI-4

Da eine ausreichend hohe nonverbale Intelligenz ($IQ > 70$) ein Einschlusskriterium war, wurde außerdem ein Intelligenztest durchgeführt. Der *Test of Nonverbal Intelligence* in der 4. Ausgabe (TONI-4) (Brown et al., 2010) ist ein Intelligenztest, der auf nicht sprachbezogenen Fertigkeiten basiert. Das Ergebnis des Tests kann als TONI-Index-Score oder als Prozentrang ausgedrückt werden. Für vorliegende Arbeit wurde der TONI-Index-Score gewählt.

2.6 Datenverarbeitung und Statistik

Zwei Grafiken (Abbildung 1 und Abbildung 3) wurde mit dem online verfügbaren Programm VECTR (123RF, San Francisco, CA, USA, online über <https://vectr.com/>) generiert.

MRT-Ergebnisse wurden mithilfe des frei verfügbaren Programms MRICron (Rorden et al., 2007) visualisiert.

Die statistische Datenverarbeitung sowie die Normierung des P-ITPA und des PPVT erfolgte in der Statistiksoftware Statistical Package for the Social Sciences IBM SPSS Statistics 26 und 28 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

2.6.1 Sprachscores – Testnormierung

Die zwei sprachbezogenen Tests – sowohl der P-ITPA als auch der PPVT – sind nicht für die gesamte Spannweite des Altersbereichs der Probanden vorliegender Studie ausgelegt (vgl. 2.5.1 und 2.5.2). Beide Tests wurden deshalb an dem Probandenkollektiv selbst normiert. Da die Daten nicht normalverteilt waren, erfolgte eine Transformation nach Rankit (Soloman & Sawilowsky, 2009). Dabei wurden über Prozentränge Z-Werte gebildet.

2.6.2 Statistische Analyse – Sprachscores

Um die Beziehung der sechs Sprachscores untereinander zu eruieren und um eine zu starke Abhängigkeit der Variablen untereinander auszuschließen, erfolgte eine Korrelations-Analyse. Die Sprachscores an sich waren nicht für jedes Alter normiert (vgl. 2.6.1) und sind damit per se altersabhängig. Daher wurde für das *Alter* sowie das *Geschlecht* und den *TONI-Index-Score* kontrolliert. Das *Alter* wurde als Kontrollvariable gewählt, um diesen inhärenten Alterseffekt zu nivellieren. Zudem wurde *Geschlecht* als Kontrollvariable gewählt, um eventuelle geschlechterspezifische Effekte auszuschließen. Der *TONI-Index-Score* wurde gewählt, um Effekte, die auf reine Intelligenzunterschiede zurückzuführen sind, zu umgehen.

Der Wert zur *Gesamtsprachentwicklung* ist ein Summenwert. Da sich eine starke Korrelation zu allen anderen Sprachscores zeigte, wurde dieser Wert von allen folgenden Analysen ausgeschlossen (siehe auch 3.2).

2.6.3 Statistische Analyse – Asymmetrie der grauen Substanz

Die Stärke der Asymmetrie der gefundenen asymmetrischen Bereiche aus der Ganzhirn-Analyse (vgl. 2.4.2.2) und der ROI-Analyse (vgl. 2.4.2.3) wird durch

die Als ausgedrückt. Zunächst wurden die Zusammenhänge der Als mit den verschiedenen Variablen (*Geschlecht, TONI-Index-Score, Alter, LI*) mittels Korrelations-Analysen untersucht.

Zur Analyse des Zusammenhangs zwischen den Als und den einzelnen Sprachscores (*Gesamtwert Lesen, phonologische Bewusstheit, expressive Sprachentwicklung, auditives Kurzzeitgedächtnis, PPVT*) wurden Korrelations-Analysen durchgeführt. Da die Sprachscores per se altersabhängig waren (siehe 2.6.1), wurde, um diesen Alterseffekt zu nivellieren, das *Alter* als Kontrollvariable gewählt. Weitere Kontrollvariablen waren das *Geschlecht* und der *TONI-Index-Score*.

2.6.4 Statistische Analyse – Lateralisierung

Zur Analyse der Beziehung zwischen dem *LI* und dem *Alter* erfolgte eine Korrelations-Analyse.

Da in der Literatur teilweise von einem gerichteten Zusammenhang insbesondere im jüngeren Lebensalter berichtet wurde (siehe 1.3.3), erfolgte im Rahmen einer Post-hoc-Analyse eine Korrelations-Analyse zwischen dem *LI* und dem *Alter* in der jüngeren Gruppe der Probanden und eine Korrelations-Analyse zwischen dem *LI* und dem *Alter* in der älteren Gruppe. Der Signifikanztest erfolgte einseitig. Die Gruppen wurden mittels Mediansplit eingeteilt.

Ein Proband in der jüngeren Gruppe und ein Proband in der älteren Gruppe wurden als Ausreißer identifiziert (Chikodili et al., 2021) (siehe 2.6.5). Zur Bestätigung der Ergebnisse und zum Ausschluss einer ungebührlichen Beeinflussung der Ergebnisse durch diese Ausreißer erfolgte nach Ausschluss dieser Probanden jeweils eine weitere Korrelations-Analyse. Der Signifikanztest erfolgte einseitig.

Zur Analyse des Zusammenhangs zwischen dem *LI* und den einzelnen Sprachscores (*Gesamtwert Lesen, phonologische Bewusstheit, expressive Sprachentwicklung, auditives Kurzzeitgedächtnis, PPVT*) wurden Korrelations-

Analysen durchgeführt. Kontrollvariablen waren das *Alter*, das *Geschlecht* und der *TONI-Index-Score*.

Im Rahmen einer Post-hoc-Analyse wurde der Zusammenhang zwischen dem *LI* und den einzelnen Sprachscores (*Gesamtwert Lesen*, *phonologische Bewusstheit*, *expressive Sprachentwicklung*, *auditives Kurzzeitgedächtnis*, *PPVT*) bei der jüngeren Hälfte der Gruppe und bei der älteren Hälfte der Gruppe mittels Korrelations-Analysen untersucht. Die Teilung der Gruppen erfolgte analog zur Bildung der Gruppen in der Untersuchung des Zusammenhangs zwischen *LI* und *Alter* mittels Mediansplit. Es wurde für das *Alter*, das *Geschlecht* und den *TONI-Index-Score* kontrolliert.

2.6.5 Statistik

Die demographischen Daten sowie die Daten aus der neuropsychologischen Testung wurden statistisch aufbereitet. Die Daten wurden mithilfe des Kolmogorow-Smirnow-Tests auf Normalverteilung untersucht. Normalverteilte Größen wurden als Mittelwert / Standardabweichung angegeben, nicht-normalverteilte Größen als Median / Spannweite.

Für die Identifikation von Ausreißern wurden bei den Sprachscores die Z-Werte selbst betrachtet. Werte größer +3 und kleiner -3 wurden als Ausreißer angesehen (Chikodili et al., 2021). Für die Identifikation von Ausreißern bei den anderen Variablen wurden Boxplots angefertigt. Werte mit einem mehr als 3,0-fachem Interquartilsabstand vom ersten bzw. vierten Quartil wurden als Ausreißer betrachtet (Chikodili et al., 2021).

Bei den Korrelationen wurde für normalverteilte Daten die Pearson-Korrelation gerechnet. Für nicht-normalverteilte Daten wurde die Korrelation nach Spearman verwendet. Die punktbiseriale Korrelation wurde verwendet, um die Beziehung zwischen einer binären Variablen und einer stetigen Variablen zu untersuchen. Da nicht bei allen Variablen eine Normalverteilung vorlag, wurden nicht-parametrische Korrelationen mit Kontrollvariablen gerechnet, wenn für bestimmte Effekte kontrolliert werden sollte.

Es wurde nach Cohen (1988) zwischen einer schwachen Korrelation (zwischen $|r| = 0,10$ und $|r| < 0,30$), einer mittelstarken Korrelation (zwischen $|r| = 0,30$ und $|r| < 0,50$) und einer starken Korrelation ($|r|$ ab $0,50$) unterschieden. Der Signifikanztest erfolgte zweiseitig, wenn nicht anders beschrieben.

Zur Vermeidung der Kumulierung von alpha-Fehlern wurde für sämtliche Analysen eine Bonferroni-Korrektur durchgeführt.

3 Ergebnisse

3.1 Probanden

Es konnten 33 Probanden in die Analyse eingeschlossen werden, 15 davon waren weiblich. Anamnestisch waren 29 Probanden Rechtshänder, vier Probanden waren Linkshänder. Der Median des Probandenalters betrug zum Zeitpunkt der MRT-Testung 13,58 Jahre (Min.: 8,17; Max.: 29,42). Der mittlere IQ, gemessen mit dem TONI-4-Intelligenz-Test (TONI-Index-Score) betrug 104,52 (SD 10,96). Der mittlere Prozentrang des TONI-4, betrug 59,76 (SD 24,38). Gemäß der Einschlusskriterien war die Muttersprache aller Probanden Deutsch und es bestand bei allen Probanden eine linksdominante Sprachproduktion (LI > 0,20). Der Median des LI betrug 0,82 (Min.: 0,22; Max.: 0,96).

3.2 Sprachdaten

Es erfolgten zunächst Korrelations-Analysen, um den Zusammenhang zwischen den einzelnen Sprachscores untereinander zu untersuchen. Die Korrelations-Analysen zeigten, dass die Variablen weitgehend unabhängig voneinander waren (siehe Tabelle 2).

Eine Ausnahme bildete der Wert zur *Gesamtsprachentwicklung*, der als Summenwert mit allen anderen Sprachscores korrelierte (siehe Tabelle 2) und somit nicht als unabhängig anzusehen war. Daher wurde dieser Wert in allen folgenden Analysen nicht weiter verwendet.

Auch die Beziehung zwischen den Werten zum *auditiven Kurzzeitgedächtnis* und dem *Gesamtwert Lesen* war signifikant $r(33) = 0,527$; $p = 0,003$ (siehe Limitationen 4.4.6).

Ergebnisse

Tabelle 2

Ergebnisse der Korrelations-Analysen zwischen den Sprachscores des P-ITPAs und des PPVTs

Variable		Gesamtwert Lesen	phonologische Bewusstheit	expressive Sprachentwicklung	auditives Kurzzeitgedächtnis	Gesamtsprach- entwicklung	PPVT
Gesamtwert	r	-	-	-	-	-	-
Lesen	p	-	-	-	-	-	-
phonologische Bewusstheit	r	0,347	-	-	-	-	-
	p	0,060	-	-	-	-	-
expressive Sprachentwicklung	r	0,497	0,127	-	-	-	-
	p	0,005	0,505	-	-	-	-
auditives Kurzzeitgedächtnis	r	0,527	0,466	0,427	-	-	-
	p	0,003	0,009	0,019	-	-	-
Gesamtsprach- entwicklung	r	0,617	0,606	0,722	0,840	-	-
	p	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	-	-
PPVT	r	0,141	0,295	0,500	0,386	0,566	-
	p	0,456	0,114	0,005	0,035	0,001	-

Anmerkung. Nicht-parametrische Korrelationen mit den Kontrollvariablen: *Alter, Geschlecht, TONI-Index-Score*; Bonferroni-korrigiertes α -Level von 0,003 (0,05/15).

3.3 Volumetrie-Analyse

In der Extremgruppenanalyse, durch welche Volumenunterschiede zwischen dem jeweils stärksten und dem schwächsten Drittel (bezogen auf den jeweiligen

Sprachscore) der Probanden aufgezeigt werden sollten, konnten keine signifikanten Volumenunterschiede der Gruppen gefunden werden.

3.4 Asymmetrie-Analyse

3.4.1 Asymmetrie der grauen Substanz– Ganzhirnanalyse

In dieser Analyse wurde die graue Substanz auf Asymmetrie untersucht.

3.4.1.1 Rechtsseitige Asymmetrie der grauen Substanz

Zunächst erfolgte die Untersuchung darauf, ob eine rechtsgerichtete Asymmetrie vorliegt.

Es konnten sieben signifikante Bereiche identifiziert werden, bei denen eine rechtsgerichtete Asymmetrie vorliegt (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3

Ergebnis der Asymmetrie-Analyse: gefundene Cluster mit nach rechts gerichteter Asymmetrie ($r>l$) der grauen Substanz

Cluster	Region	Cluster extent	T (peak-level)	$P_{FWE-corr}$ (cluster-level)
Cluster1_r>l	frontale, parietale, temporale, zerebelläre Anteile	15385	28,72	< 0,001
Cluster2_r>l	mittlerer temporaler Gyrus (MTG)	3661	13,52	< 0,001
Cluster3_r>l	Cingulum	1252	9,32	0,001
Cluster4_r>l	Nucleus caudatus	999	8,57	< 0,001
Cluster5_r>l	inferiorer temporaler Gyrus (ITG)	894	6,44	< 0,001
Cluster6_r>l	medio-frontal	367	5,95	0,038
Cluster7_r>l	Gyrus supramarginalis	358	5,87	0,037

Anmerkung. T = T-Wert; $P_{FWE-corr}$ = P-Wert, familywise error korrigiert.

Dabei war *Cluster1_r>l* der größte Cluster: Er dehnte sich weit aus über den ganzen Kortex mit Anteilen in frontalen, parietalen, okzipitalen und temporalen Regionen und Regionen im Kleinhirn (siehe Abbildung 6).

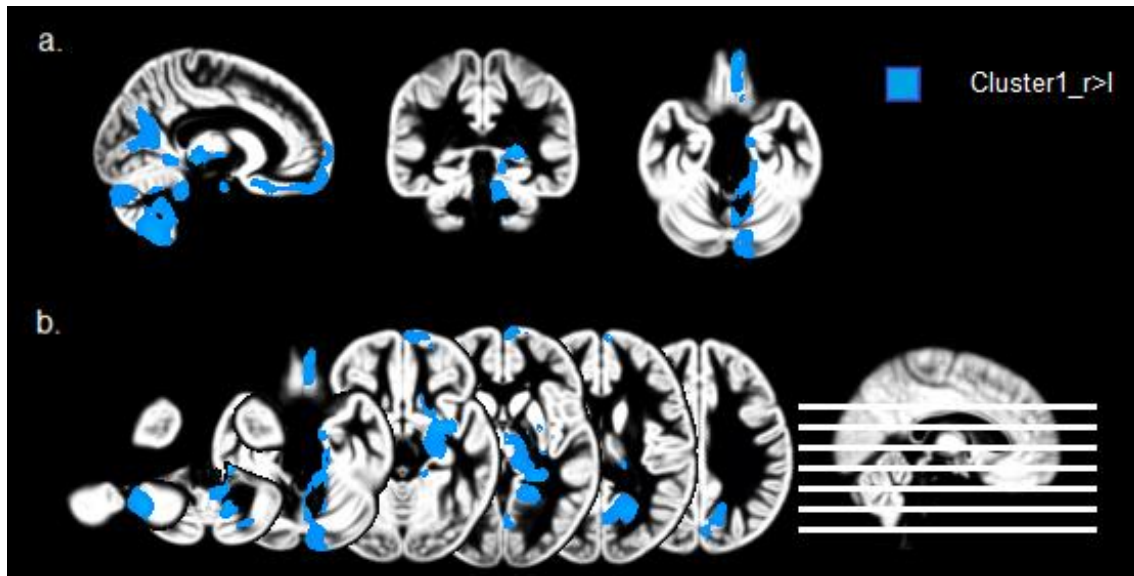


Abbildung 6. Darstellung von *Cluster1_r>l* in mehreren Bereichen des Gehirns. Der Cluster wurde über die rechte Hälfte der grauen Substanz gelegt (studienpezifisches *template*). In a. ist ein sagittaler, ein koronarer und ein axialer Schnitt durch die graue Substanz ersichtlich. In b. ist der Cluster in mehreren axialen Schnittbildern der grauen Substanz dargestellt. *Cluster1_r>l* ist blau markiert und zeigt sich dabei in einem großen Bereich des Kortexes, welcher frontale, parietale, okzipitale und temporale Anteile aufweist. Zudem schließt er Bereiche im Cerebellum mit ein. Eigene Abbildung, erstellt mittels MRICRON.

Die weiteren Cluster sind in Abbildung 7 dargestellt.

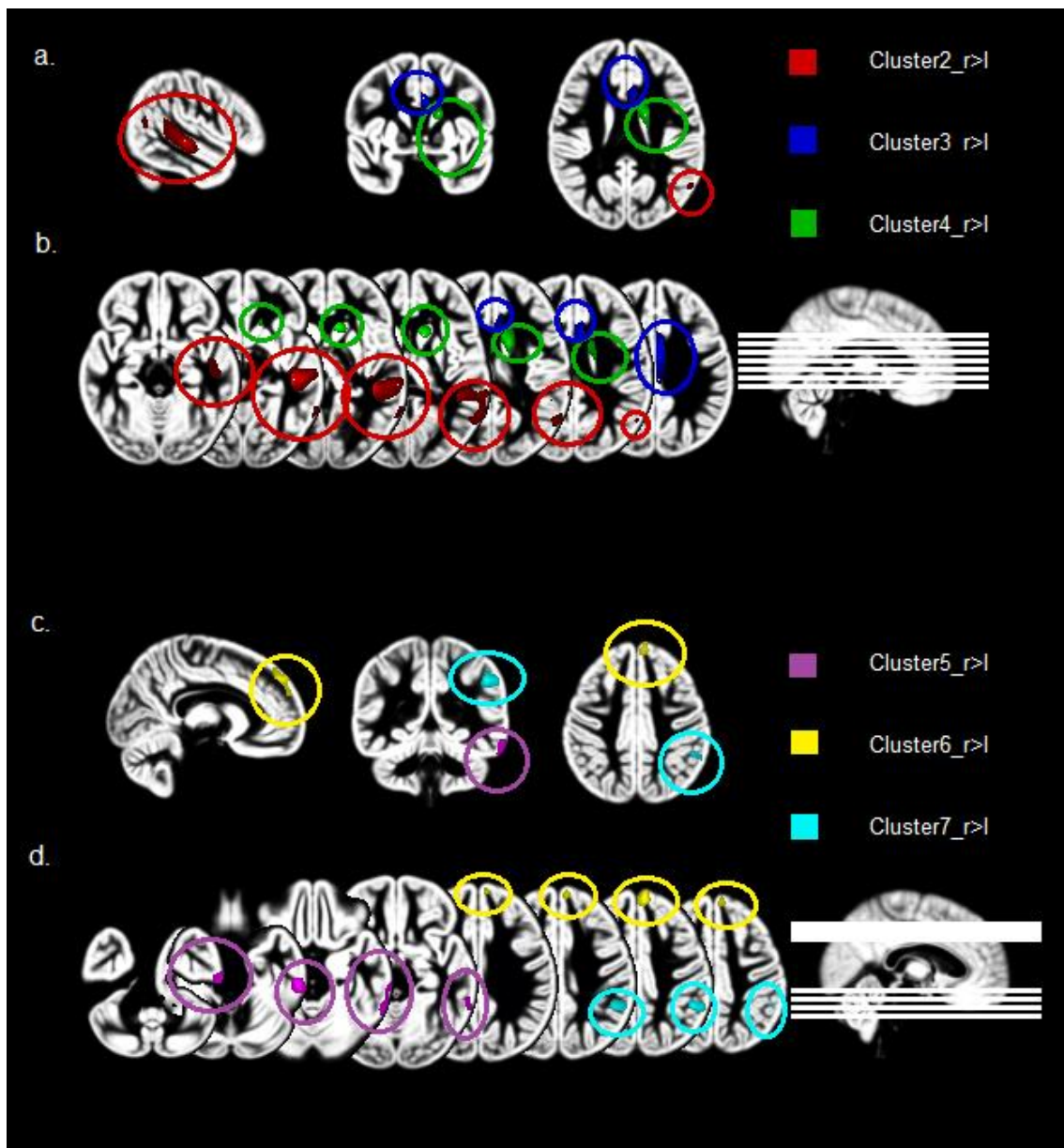


Abbildung 7. Darstellung der gefundenen Cluster mit signifikanter rechtsseitiger Asymmetrie (ohne Cluster1_r>l). Die Cluster wurden über die rechte Hälfte der grauen Substanz gelegt (studienpezifisches *template*). Bei a. und c. handelt es sich um sagittale, koronare und axiale Schnitte durch die graue Substanz. Bei b. und d. um mehrere axiale Schichten der grauen Substanz. In a. und b. sind drei Cluster dargestellt: Cluster2_r>l ist in Rot im mittleren temporalen Gyrus dargestellt, Cluster3_r>l in Blau im Cingulum. Cluster4_r>l zeigt sich in Grün im Nucleus caudatus. In c. und d. sind ebenso drei Cluster dargestellt: Cluster5_r>l ist in Violett im inferioren temporalen Gyrus lokalisiert, Cluster6_r>l in Gelb in frontalen Bereichen. Cluster7_r>l befindet sich im Gyrus supramarginalis und ist in Türkis dargestellt. Zur besseren Auffindbarkeit wurden die einzelnen Cluster umrahmt. Eigene Abbildung, erstellt mittels MRICRON.

Im Folgenden wurden die Zusammenhänge der *AIs* der jeweiligen Cluster mit verschiedenen Variablen (*Geschlecht*, *TONI-Index-Score*, *Alter*, *LI*) mittels Korrelations-Analysen untersucht. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4 dargestellt.

Ergebnisse

Tabelle 4

Ergebnisse der Korrelations-Analysen zwischen der nach rechts gerichteten Asymmetrie (den AIs) der verschiedenen Cluster und verschiedener Variablen (Geschlecht, TONI-Index-Score, Alter, LI)

Variable		Geschlecht ^a	TONI-Index-Score ^b	Alter ^c	LI ^c
Cluster1_r>l	r	-0,045	0,281	0,396	-0,110
	p	0,803	0,114	0,023	0,541
Cluster2_r>l	r	-0,031	-0,085	-0,069	-0,166
	p	0,864	0,636	0,703	0,357
Cluster3_r>l	r	0,134	-0,277	0,185	-0,162
	p	0,456	0,118	0,302	0,368
Cluster4_r>l	r	0,051	-0,016	0,373	0,026
	p	0,778	0,931	0,032	0,884
Cluster5_r>l	r	-0,001	0,017	-0,041	0,097
	p	0,995	0,924	0,820	0,592
Cluster6_r>l	r	-0,125	0,074	-0,285	0,022
	p	0,489	0,683	0,108	0,903
Cluster7_r>l	r	-0,219	-0,117	-0,076	0,169
	p	0,222	0,516	0,673	0,347

Anmerkung. LI = Lateralisierungs-Index; Bonferroni-korrigiertes α -Level von 0,007 (0,05/7).

^a punktbiseriale Korrelation.

^b Korrelation nach Pearson.

^c Korrelation nach Spearman.

Es zeigten sich in den Korrelations-Analysen keine signifikanten Zusammenhänge zwischen den AIs und den untersuchten Variablen (*Geschlecht, TONI-Index-Score, Alter, LI*).

3.4.1.2 Linksseitige Asymmetrie der grauen Substanz

Es fanden sich sechs signifikante Bereiche, die eine linksseitige Asymmetrie aufweisen (siehe Tabelle 5). Von diesen sechs ist *Cluster4_l>r* aufgrund seiner Morphologie als Kantenartefakt zu werten.

Tabelle 5

Ergebnis der Asymmetrie-Analyse: gefundene Cluster mit nach links gerichteter Asymmetrie (l>r) der grauen Substanz

Cluster	Region	Cluster extent	T (peak-level)	P _{FWE-corr} (cluster-level)
Cluster1_l>r	superiorer temporaler Gy- rus (STG) / Planum tem- porale	1599	10,74	< 0,001
Cluster2_l>r	superiores Cerebellum	1562	8,49	< 0,001
Cluster3_l>r	temporaler Pol	1529	13,29	< 0,001
Cluster4_l>r	okzipital – Kantenartefakt	756	7,80	0,018
Cluster5_l>r	inferiores Cerebellum	721	7,88	0,008
Cluster6_l>r	anteriore Insula	717	8,12	0,002

Anmerkung. T = T-Wert; P_{FWE-corr} = P-Wert, familywise error korrigiert.

Die gefundenen Bereiche mit linksseitiger Asymmetrie sind in Abbildung 8 dargestellt.

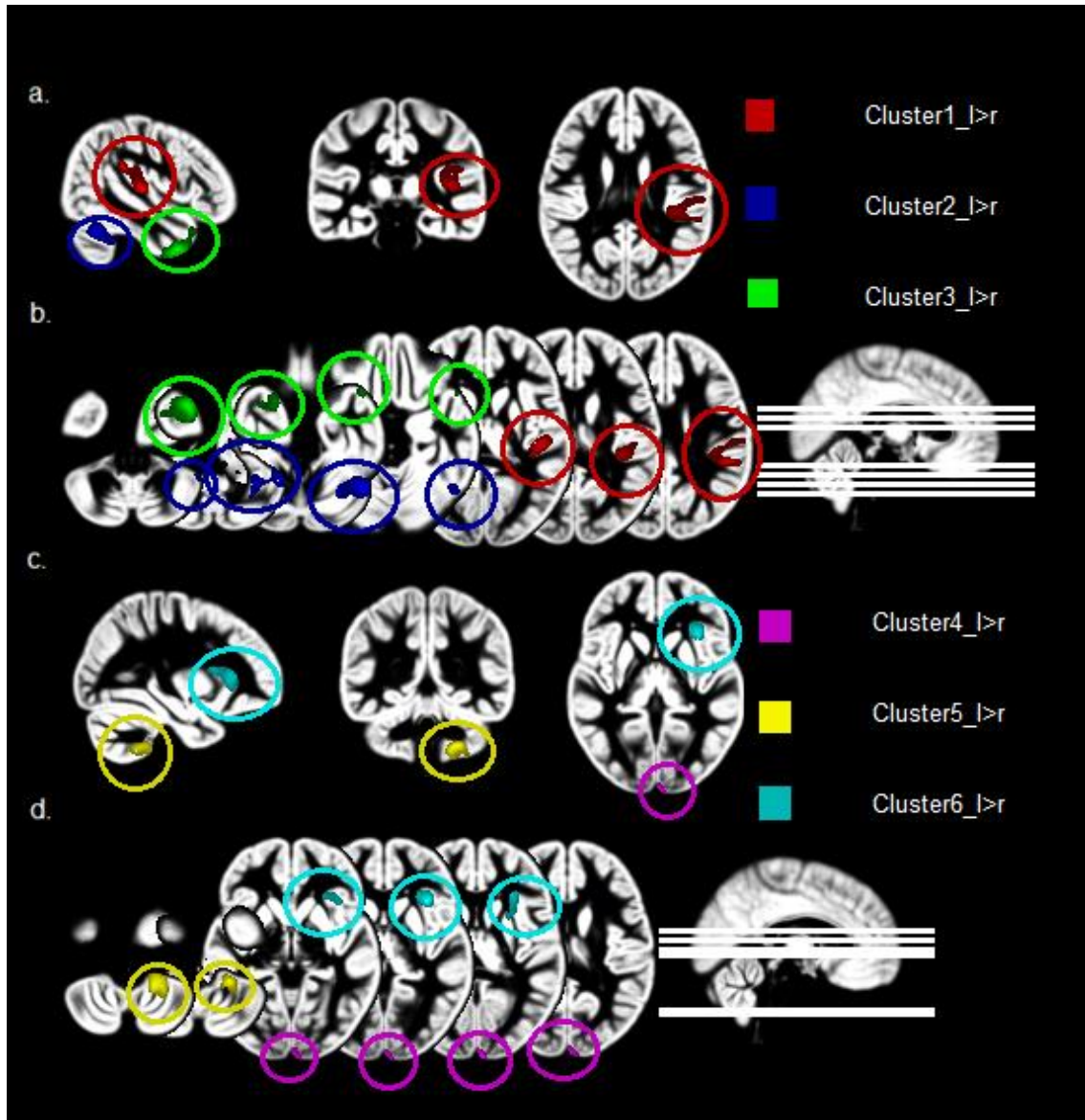


Abbildung 8. Darstellung der gefundenen Cluster mit signifikanter linksseitiger Asymmetrie. Die Cluster wurden über die rechte Hälfte der grauen Substanz gelegt (studienpezifisches *template*). Bei a. und c. handelt es sich um sagittale, koronare und axiale Schnitte durch die graue Substanz. Bei b. und d. um mehrere axiale Schichten der grauen Substanz. In a. und b. sind drei Cluster dargestellt: Cluster1_I>r ist in Rot im superioren temporalen Gyrus dargestellt, Cluster2_I>r in Blau im Bereich des superioren Cerebellums. Cluster3_I>r ist in Grün im Bereich des temporalen Pols lokalisiert. In c. und d. sind weitere drei Cluster dargestellt: Cluster4_I>r ist in Violett in okzipitalen Bereichen zu finden und wird aufgrund seiner Morphologie als Kantenartefakt gewertet. Cluster5_I>r zeigt sich in Gelb in inferioren Bereichen des Cerebellums. Cluster6_I>r befindet sich in anterioren Bereichen der Insula und ist in Türkis dargestellt. Zur besseren Auffindbarkeit wurden die einzelnen Cluster umrahmt. Eigene Abbildung, erstellt mittels MRICRON.

Ergebnisse

Im Folgenden wurden die Zusammenhänge der *AIs* der jeweiligen Cluster mit verschiedenen Variablen (*Geschlecht*, *TONI-Index-Score*, *Alter*, *LI*) mittels Korrelations-Analysen untersucht. Die Ergebnisse sind in Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 6

Ergebnisse der Korrelations-Analysen zwischen der nach links gerichteten Asymmetrie (den AIs) der verschiedenen Cluster und verschiedener Variablen (Geschlecht, TONI-Index-Score, Alter, LI)

Variable		Geschlecht ^a	TONI-Index-Score ^b	Alter	LI ^c
Cluster1_l>r	r	0,200	0,231	0,010	-0,096
	p	0,264	0,195	0,954	0,596
Cluster2_l>r	r	-0,083	-0,143	-0,036	-0,086
	p	0,647	0,426	0,844	0,636
Cluster3_l>r	r	0,106	-0,220	0,137	0,356
	p	0,555	0,218	0,449	0,042
Cluster5_l>r	r	0,135	-0,047	-0,312	-0,244
	p	0,454	0,794	0,077	0,171
Cluster6_l>r	r	0,141	-0,139	-0,054	0,106
	p	0,433	0,440	0,767	0,557

Anmerkung. LI = Lateralisierungs-Index; Bonferroni-korrigiertes α -Level von 0,001 (0,05/5).

^a punktbiseriale Korrelation.

^b Korrelation nach Pearson.

^c Korrelation nach Spearman.

Es zeigten sich in den Korrelations-Analysen keine signifikanten Zusammenhänge zwischen den *AIs* und den untersuchten Variablen (*Geschlecht*, *TONI-Index-Score*, *Alter*, *LI*).

3.4.1.3 Zusammenhang von Asymmetrie-Ausprägung und Sprachdaten

Zur Analyse des Zusammenhangs zwischen den *A/s* der jeweiligen asymmetrischen Bereiche und den Sprachdaten wurden Korrelations-Analysen durchgeführt.

Für die gefundenen Bereiche mit rechtsseitiger Asymmetrie sind die Ergebnisse der Korrelations-Analysen in Tabelle 7 aufgeführt. Es zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Asymmetrie in den gefundenen Bereichen (den *A/s*) und den Sprachscores.

Ergebnisse

Tabelle 7

Ergebnisse der Korrelations-Analysen zwischen der nach rechts gerichteten Asymmetrie (den Als) der verschiedenen Cluster und den Sprachscores

Variable		Gesamtwert Lesen	phonologische Bewusstheit	expressive Sprachentwicklung	auditives Kurzzeitgedächtnis	PPVT
Cluster1_r>l	r	0,034	0,205	-0,196	-0,039	0,094
	p	0,858	0,277	0,299	0,851	0,621
Cluster2_r>l	r	-0,475	0,146	-0,382	-0,316	-0,126
	p	0,008	0,440	0,037	0,089	0,507
Cluster3_r>l	r	-0,104	0,264	-0,227	-0,234	-0,229
	p	0,584	0,158	0,228	0,214	0,224
Cluster4_r>l	r	0,015	0,108	-0,233	0,022	-0,067
	p	0,935	0,570	0,216	0,907	0,724
Cluster5_r>l	r	0,415	0,375	0,056	0,189	0,110
	p	0,022	0,041	0,771	0,318	0,561
Cluster6_r>l	r	-0,152	-0,322	-0,125	-0,199	0,008
	p	0,422	0,083	0,511	0,292	0,968
Cluster7_r>l	r	0,022	0,040	-0,109	-0,265	0,020
	p	0,909	0,832	0,568	0,157	0,915

Anmerkung. Nicht-parametrische Korrelationen mit den Kontrollvariablen: *Alter*, *Geschlecht*, *TONI-Index-Score*; Bonferroni-korrigiertes α -Level von 0,001 (0,05/35).

Für die gefundenen Bereiche mit linksseitiger Asymmetrie sind die Ergebnisse der Korrelations-Analysen in Tabelle 8 aufgeführt. Es zeigte sich kein signifikan-

Ergebnisse

ter Zusammenhang zwischen der Asymmetrie in den gefundenen Bereichen (den AIs) und den Sprachscores..

Tabelle 8

Ergebnisse der Korrelations-Analysen zwischen der nach links gerichteten Asymmetrie (den AIs) der verschiedenen Cluster und den Sprachscores

Variable		Gesamtwert Lesen	phonologische Bewusstheit	expressive Sprachentwicklung	auditives Kurzzeitgedächtnis	PPVT
Cluster1_l>r	r	0,164	-0,078	0,289	0,070	0,300
	p	0,386	0,683	0,121	0,713	0,107
Cluster2_l>r	r	-0,031	-0,179	-0,090	-0,150	-0,172
	p	0,869	0,343	0,637	0,429	0,363
Cluster3_l>r	r	0,185	0,152	0,101	0,356	0,251
	p	0,382	0,422	0,595	0,053	0,180
Cluster5_l>r	r	-0,080	-0,028	0,109	0,152	0,104
	p	0,676	0,883	0,568	0,421	0,583
Cluster6_l>r	r	0,212	0,097	0,015	0,051	0,051
	p	0,260	0,611	0,936	0,791	0,791

Anmerkung. Nicht-parametrische Korrelationen mit den Kontrollvariablen: *Alter, Geschlecht, TONI-Index-Score*; Bonferroni-korrigiertes α -Level von 0,002 (0,05/25).

3.4.2 ROI-Analysen– Übersicht

In der ROI-Analyse sollten bestimmte Bereiche des Gehirns, die in der funktionellen MRT-Bildgebung besonders aktiv waren, auf Asymmetrie untersucht werden.

3.4.2.1 Temporale ROI-Analyse

In der temporalen ROI-Analyse (ROI1) konnten insgesamt drei bezüglich der grauen Substanz asymmetrische Bereiche gefunden werden, wobei bei zweien diese Asymmetrie nach rechts gerichtet war. Die gefundenen Cluster sind in Tabelle 9 aufgelistet und genauer charakterisiert.

Tabelle 9

Ergebnis der Region of Interest (ROI) -Analyse: gefundene Cluster in ROI1 (temporaler Kortex und umgebende Bereiche) mit nach rechts (r>l) und nach links (l>r) gerichteter Asymmetrie

Cluster	Cluster extent	T (peak-level)	P _{FWE-corr} (cluster-level)
ROI1&Cluster1_r>l	903	10,90	< 0,001
ROI1&Cluster2_r>l	399	6,84	0,001
ROI1&Cluster1_l>r	84	7,46	0,032

Anmerkung. T = T-Wert; P_{FWE-corr} = P-Wert, familiywise error korrigiert.

Die gefundenen Bereiche sind in Abbildung 9 dargestellt.

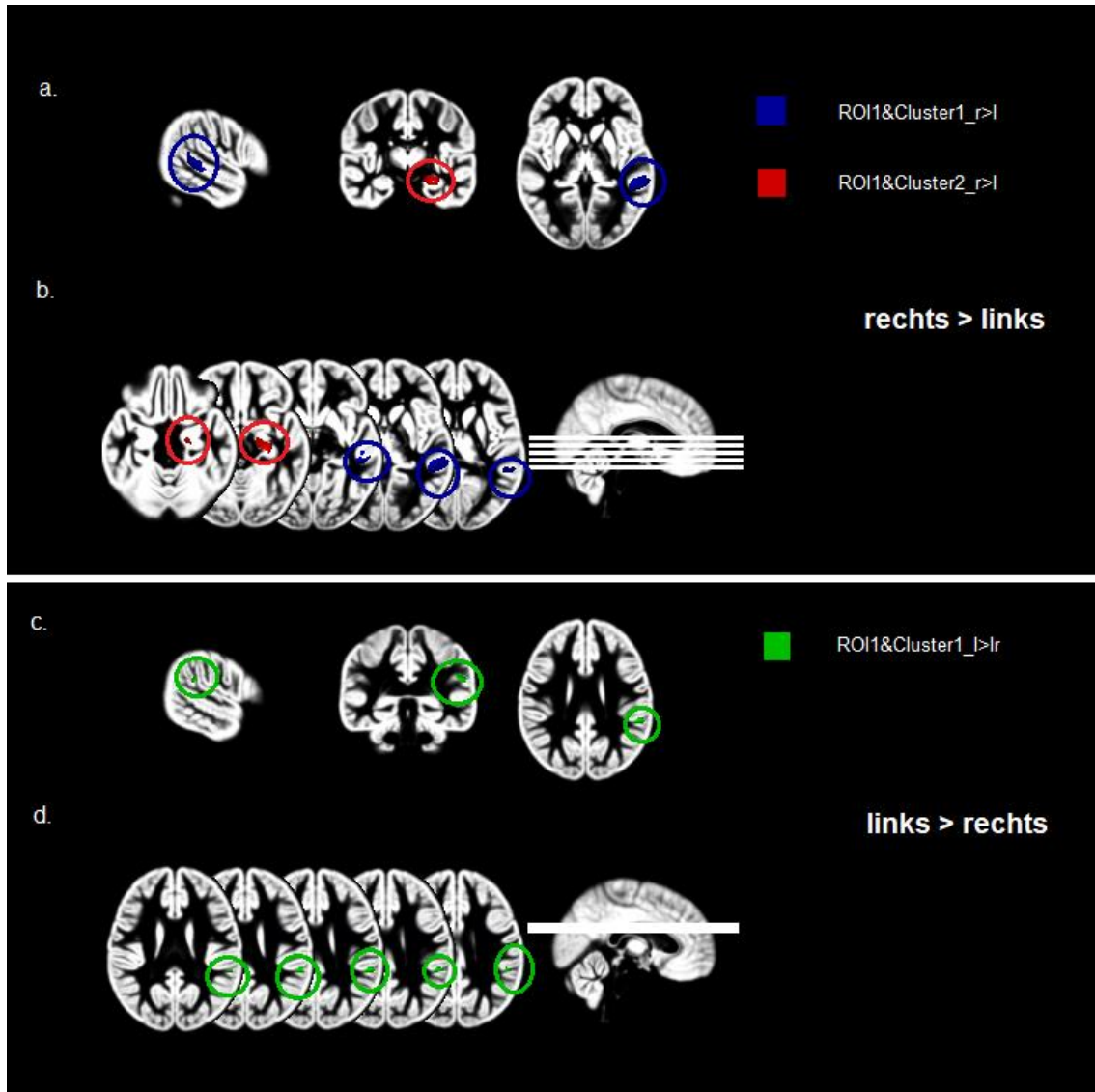


Abbildung 9. Darstellung der in der temporalen Region of Interest (ROI) -Analyse gefundenen Cluster. Die Cluster wurden über die rechte Hälfte der grauen Substanz gelegt (studienpezifisches *template*). In a. und c. ist ein sagittaler, ein koronarer und ein axialer Schnitt durch die graue Substanz ersichtlich. In b. und d. sind mehrere axiale Schnittbilder durch die graue Substanz dargestellt. In a. und b. sind dabei die Bereiche dargestellt mit nach rechts gerichteter Asymmetrie: ROI1&Cluster1_r>l in Blau im mittleren temporalen Gyrus; ROI1&Cluster2_r>l in Rot im Bereich des Hippocampus. In c. und d. ist der Bereich mit nach links gerichteter Asymmetrie dargestellt. Dabei ist ein asymmetrischer Bereich (ROI1&Cluster1_l>r) in einer temporo-parietal gelegenen Region in Grün markiert. Zur besseren Auffindbarkeit wurden die einzelnen Cluster umrahmt. Eigene Abbildung, erstellt mittels MRICRON.

In den Korrelations-Analysen ließen sich für den temporalen Bereich keine signifikanten Zusammenhänge zwischen der Asymmetrie der grauen Substanz (AI) und dem *Geschlecht*, dem *TONI-Index-Score*, dem *Alter* oder dem *LI* finden (siehe Tabelle 11 unter 3.4.2.2)

3.4.2.2 Frontale ROI-Analysen

In der frontalen ROI-Analyse (ROI2) konnte ein einzelner bezüglich der grauen Substanz asymmetrischer Bereich gefunden werden, wobei die Asymmetrie nach links gerichtet war. Der gefundene Cluster ist in Tabelle 10 genauer charakterisiert und in Abbildung 10 dargestellt.

Tabelle 10

*Ergebnis der Region of Interest (ROI) -Analyse: gefundener Cluster in ROI2 (frontaler Kortex) mit nach links (*l*>*r*) gerichteter Asymmetrie*

Cluster	Cluster extent	T (peak-level)	P _{FWE-corr} (cluster-level)
ROI2&Cluster1_ <i>l</i> > <i>r</i>	83	8,04	0,001

Anmerkung. T = T-Wert; P_{FWE-corr} = P-Wert, familywise error korrigiert.

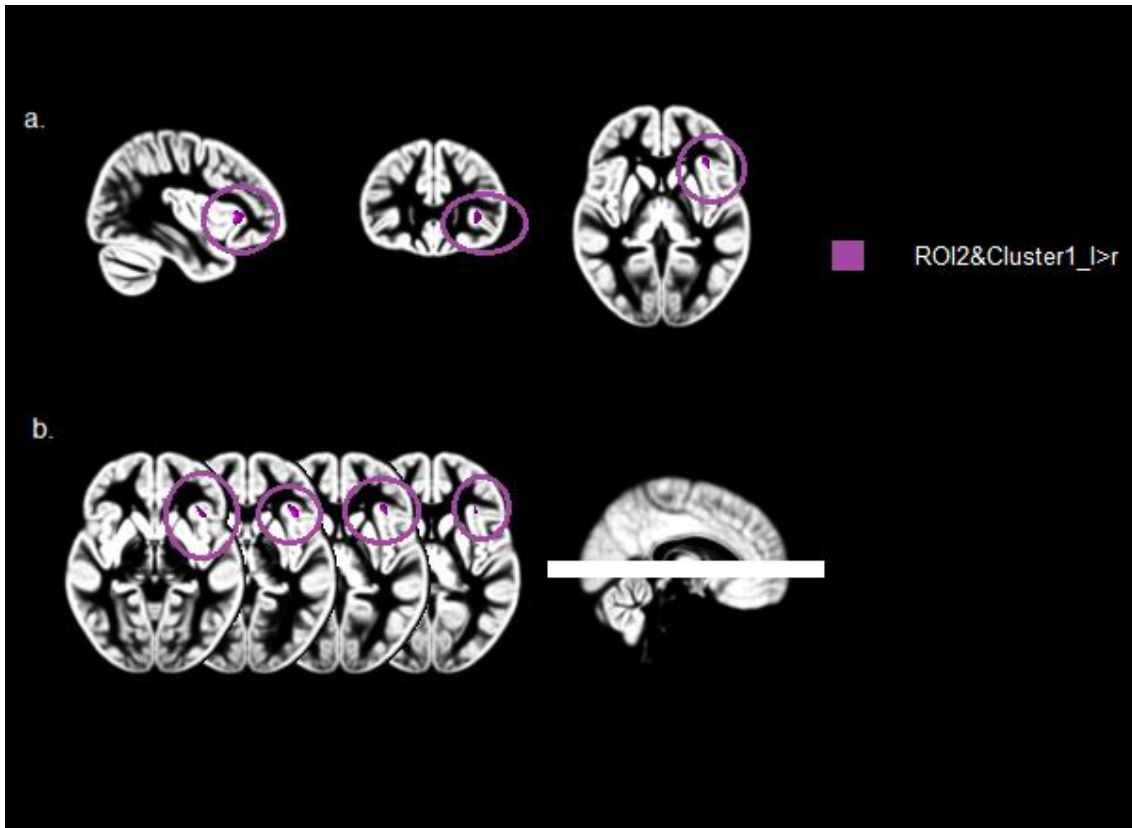


Abbildung 10. Darstellung des in der frontalen Region of Interest (ROI) -Analyse gefundenen Clusters (ROI2&Cluster1_>r). Der Cluster wurde über die rechte Hälfte der grauen Substanz gelegt (studienpezifisches *template*). In a. ist ein sagittaler, ein koronarer und ein axialer Schnitt durch die graue Substanz ersichtlich. In b. sind mehrere axiale Schnittbilder durch die graue Substanz dargestellt. ROI2&Cluster1_>r ist in Violett markiert und in der anterioren Insula gelegen. Zur besseren Auffindbarkeit wurde das Cluster umrahmt. Eigene Abbildung, erstellt mittels MRICRON.

In den Korrelations-Analysen (Tabelle 11) ließen sich keine signifikanten Zusammenhänge zwischen der Asymmetrie der grauen Substanz (AI) und dem *TONI-Index-Score*, dem *Alter* oder dem *LI* finden. Es fand sich eine signifikante Korrelation zwischen dem AI von ROI2&Cluster1_>r (in der anterioren Insula) und dem Geschlecht $r_{pb}(33) = 0,438$; $p = 0,011$. Dies bedeutet, dass weibliche Personen in diesem Bereich eine stärkere Asymmetrie mit einem vermehrten Volumen linksseitig aufwiesen als männliche. Der Zusammenhang war mittelstark.

Ergebnisse

Tabelle 11

Ergebnisse der Korrelations-Analysen zwischen der Asymmetrie (den Als) der verschiedenen Cluster der temporalen (ROI1) und der frontalen (ROI2) Region of Interest (ROI) -Analyse mit nach rechts (r>l) und nach links (l>r) gerichteter Asymmetrie und verschiedener Variablen (Geschlecht, TONI-Index-Score, Alter, LI)

Variable		Geschlecht ^a	TONI-Index-Score ^b	Alter ^c	LI ^c
Abschnitt 1					
ROI1&Cluster1_r>l	r	0,058	-0,163	0,051	-0,043
	p	0,750	0,366	0,780	0,812
ROI1&Cluster2_r>l	r	0,037	0,094	-0,099	0,071
	p	0,837	0,605	0,585	0,693
Abschnitt 2					
ROI1&Cluster1_l>r	r	0,266	0,085	-0,046	0,029
	p	0,135	0,640	0,799	0,873
Abschnitt 3					
ROI2&Cluster1_l>r	r	0,438	-0,045	-0,090	0,079
	p	0,011	0,801	0,620	0,663

Anmerkung. LI = Lateralisierungs-Index; in Abschnitt 1 der Tabelle galt je ein Bonferroni-korrigiertes α -Level von 0,025 (0,05/2); in Abschnitt 2 und in Abschnitt 3 galt ein α -Level von 0,05.

^a punktbiseriale Korrelation.

^b Korrelation nach Pearson.

^c Korrelation nach Spearman.

3.4.2.3 Zusammenhang von Asymmetrie-Ausprägung und Sprachdaten – ROI-Analyse

Zur Analyse des Zusammenhangs zwischen den Als der jeweiligen asymmetrischen Bereiche und den Sprachdaten wurden Korrelations-Analysen durchgeführt.

Ergebnisse

Die Ergebnisse sind in Tabelle 12 dargestellt. Dabei wurden keine signifikanten Zusammenhänge zwischen den AIs und den Sprachdaten gefunden.

Tabelle 12

Ergebnisse der Korrelations-Analysen zwischen der Asymmetrie (den AIs) der verschiedenen Cluster der temporalen (ROI1) und der frontalen (ROI2) Region of Interest (ROI) -Analyse mit nach rechts (r>l) und nach links (l>r) gerichteter Asymmetrie und den Sprachscores

Variable		Gesamtwert Lesen	phonologische Bewusstheit	expressive Sprachentwicklung	auditives Kurzeitgedächtnis	PPVT
Abschnitt 1						
ROI1&Cluster1_r>l	r	-0,451	0,049	-0,379	-0,250	-0,206
	p	0,012	0,797	0,039	0,183	0,274
ROI1&Cluster2_r>l	r	-0,129	-0,090	-0,403	-0,146	-0,125
	p	0,496	0,635	0,027	0,441	0,511
Abschnitt 2						
ROI1&Cluster1_l>r	r	-0,283	0,095	-0,049	-0,012	-0,073
	p	0,130	0,617	0,795	0,948	0,701
Abschnitt 3						
ROI2&Cluster1_l>r	r	0,259	0,050	0,052	0,063	-0,164
	p	0,166	0,791	0,784	0,739	0,387

Anmerkung. Nicht-parametrische Korrelationen mit den Kontrollvariablen: *Alter, Geschlecht, TONI-Index-Score*; in Abschnitt 1 der Tabelle galt ein Bonferroni-korrigiertes α -Level von 0,005 (0,05/10); in Abschnitt 2 und 3 galt je ein Bonferroni-korrigiertes α -Level von 0,010 (0,05/5).

3.5 Lateralisierungs-Analyse

3.5.1 Zusammenhang von LI und Alter

Zur Analyse der Beziehung zwischen dem *LI* für Sprachproduktion in frontalen Sprachregionen und dem *Alter* wurde eine Korrelations-Analyse durchgeführt. In der Korrelations-Analyse zeigte sich für die gesamte Probandenzahl ($n = 33$) keine signifikante Korrelation zwischen *LI* und *Alter* $r_s(33) = 0,084$; $p = 0,642$ (siehe Abbildung 11). Der Signifikanztest erfolgte zweiseitig.

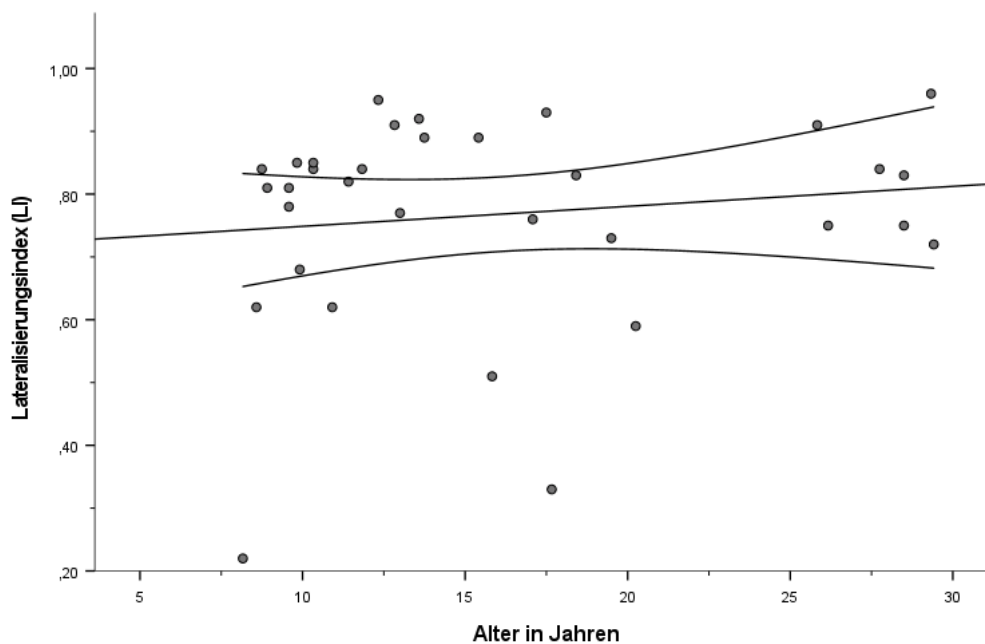


Abbildung 11. Darstellung des Zusammenhangs zwischen Lateralisierungs-Index (LI) und Alter (in Jahren) bezogen auf das gesamte Probandenkollektiv ($n = 33$). Das 95-%-Konfidenzintervall ist ebenso dargestellt.

In einer Post-hoc-Analyse wurde der Zusammenhang zwischen *LI* und *Alter* nochmals betrachtet. Dabei wurden zwei Altersgruppen gebildet. Die jüngere Gruppe ($n = 17$) wies einen Median von 10,33 Jahren (Min.: 8,17; Max.: 13,58) auf. Die ältere Gruppe ($n = 16$) wies einen Median von 19,88 Jahren auf (Min.: 13,75; Max.: 29,42). Dabei zeigte sich ein signifikanter, starker Zusammenhang

zwischen dem *LI* und dem *Alter* der jüngeren Hälfte der Probanden ($r_s(17) = 0,540$; $p = 0,013$). Der Signifikanztest erfolgte einseitig. Der Zusammenhang zwischen dem *LI* und dem *Alter* der jüngeren Hälfte der Probanden ist in Abbildung 12 dargestellt.

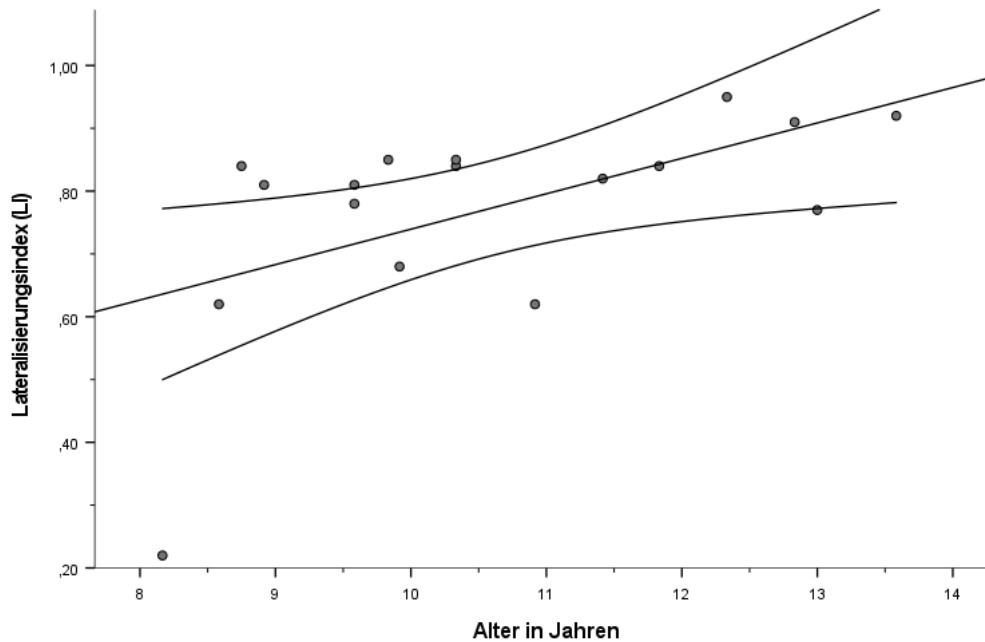


Abbildung 12. Darstellung des Zusammenhangs zwischen Lateralisierungs-Index (*LI*) und *Alter* (in Jahren) bezogen auf die jüngere Altersgruppe ($n = 17$). Das 95%-Konfidenzintervall ist ebenso dargestellt.

Zur Bestätigung der Ergebnisse wurde unter Ausschluss eines Ausreißers die Korrelations-Analyse wiederholt. Der Zusammenhang zwischen *LI* und *Alter* blieb signifikant bestehen und war mittelstark: $r_s(16) = 0,447$ $p = 0,041$. Der Signifikanztest erfolgte einseitig.

Es zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem *LI* und dem *Alter* in der Gruppe der älteren Hälfte der Probanden ($r_s(16) = -0,007$; $p = 0,489$) (auch unter Ausschluss eines Ausreißers: $r_s(15) = -0,063$; $p = 0,412$). Der Signifikanztest erfolgte einseitig.

3.5.2 Zusammenhang von LI und Sprachdaten

Zur Analyse des Zusammenhangs zwischen dem *LI* und den einzelnen Sprachscores wurden Korrelations-Analysen durchgeführt. Es zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem *LI* und den Sprachscores (siehe Tabelle 13).

Tabelle 13

Ergebnisse der Korrelations-Analysen zwischen dem LI und den Sprachscores

Variable		Gesamtwert Lesen	phonologische Bewusstheit	expressive Sprachentwicklung	auditives Kurzzeitgedächtnis	PPVT
LI	r	0,265	-0,278	0,024	0,183	-0,268
	p	0,157	0,137	0,900	0,332	0,152

Anmerkung. Nicht-parametrische Korrelationen mit den Kontrollvariablen: *Alter, Geschlecht, TONI-Index-Score*; LI = Lateralisierungs-Index; Bonferroni-korrigiertes α -Level von 0,01 (0,05/5).

In einer Post-hoc-Analyse wurde der Zusammenhang zwischen dem *LI* und den einzelnen Sprachscores nochmals betrachtet. Dabei wurden mittels Mediansplit zwei Altersgruppen gebildet. Auch hier zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem *LI* und den Sprachdaten (siehe Tabelle 14).

Ergebnisse

Tabelle 14

Ergebnisse der Korrelations-Analysen zwischen dem LI und den Sprachscores bezogen auf die jüngere Hälfte der Probandengruppe und die ältere Hälfte

Variable		Gesamtwert Lesen	phonologische Bewusstheit	expressive Sprachentwicklung	auditives Kurzzeitgedächtnis	PPVT
LI _{jüngere}	r	-0,029	-0,411	-0,290	-0,158	-0,144
	p	0,920	0,145	0,314	0,589	0,624
LI _{ältere}	r	0,611	0,015	0,046	0,633	-0,569
	p	0,026	0,961	0,881	0,020	0,042

Anmerkung. Nicht-parametrische Korrelationen mit den Kontrollvariablen: *Alter*, *Geschlecht*, *TONI-Index-Score*; LI_{jüngere} = Lateralisierungs-Index (jüngere Probandengruppe, n = 17); LI_{ältere} = Lateralisierungs-Index (ältere Probandengruppe, n = 16); Bonferroni-korrigiertes α -Level von 0,01 (0,05/5).

4 Diskussion

Ziel vorliegender Arbeit war es zum einen zu untersuchen, ob es strukturelle Korrelate in der grauen Substanz für sprachbezogene Fertigkeiten bei jungen (8–29 Jahre) Probanden gibt (Volumetrie-Analyse, Asymmetrie-Analyse). Dabei fanden sich in der Volumetrie-Analyse keine Volumen-Unterschiede der grauen Substanz zwischen Probanden mit besseren vs. schwächeren sprachbezogenen Fertigkeiten. In der Asymmetrie-Analyse zeigten sich einige asymmetrische Bereiche, die unter anderem auch in sprachbezogenen Regionen des Gehirns lokalisiert waren. Die Stärke der Asymmetrie wies keine signifikante Korrelation mit den sprachbezogenen Fertigkeiten der Probanden auf.

Es sollte zum anderen untersucht werden, inwiefern die Lateralisierung der Sprachproduktion mit dem Alter und den sprachbezogenen Fertigkeiten der Probanden zusammenhängt (Lateralisierungs-Analyse). Es wurde dabei in der Gruppe der jüngeren Hälfte der Probanden ein positiver Zusammenhang zwischen der Lateralisierung und dem *Alter* gefunden. Es zeigte sich jedoch kein Zusammenhang zwischen der Lateralisierung und dem *Alter* in der älteren Hälfte der Probandengruppe sowie dem *Alter* in der Gesamtgruppe. Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Lateralisierung der Sprachproduktion und den sprachbezogenen Fertigkeiten der Probanden (sowohl in der jüngeren / älteren Gruppe als auch in der Gesamtgruppe) ausgemacht werden.

Im Folgenden sollen die Ergebnisse dieser Arbeit diskutiert werden.

4.1 Volumetrie

In Analogie zu Draganski et al. (2004) und Ilg et al. (2008) wurde ein messbarer Unterschied in der grauen Substanz von „Trainierten“ (Probanden mit besseren sprachbezogenen Fertigkeiten) zu „Untrainierten“ (Probanden mit schwächeren sprachbezogenen Fertigkeiten) erwartet. Folgende sprachbezogenen Fertigkeiten wurden untersucht: Lesen, phonologische Bewusstheit, expressive Sprachentwicklung, auditives Kurzzeitgedächtnis, Wortschatz (PPVT). Es fanden sich

für das Probandenkollektiv vorliegender Arbeit keine signifikanten Unterschiede im Volumen der grauen Substanz beider Gruppen.

Die Ergebnisse von Lee et al. (2007), die die Dichte der grauen Substanz im posterioren supramarginalen Gyrus in direkten Zusammenhang mit der Ausprägung des Wortschatzes ihrer Probanden bringen konnten, konnten damit nicht reproduziert werden. Auch Mechelli et al. (2004) hatten in ihrer Untersuchung bei bilingualen Probanden die Region im Bereich des linken inferioren parietalen Kortex als bedeutsam für den Wortschatz lokalisiert und die dortige Dichte der grauen Substanz in direkte Korrelation zur Performance ihrer Probanden bringen können. Hierzu muss allerdings angemerkt werden, dass in vorliegender Arbeit das Volumen untersucht wurde, in der Arbeit von Mechelli et al. (2004) hingegen die Dichte, was eventuell die Diskrepanz der Ergebnisse erklären kann. Zudem ist das Altersprofil des vorliegenden Studienkollektivs sehr inhomogen (Median 13,58 Jahre; Min. Max. 8,17–29,42 Jahre), wodurch eventuelle Effekte, die sich in der Entwicklung der Gehirne der Probanden ergeben könnten, möglicherweise nicht erfasst werden konnten. Richardson et al. (2010) konnten beispielsweise in ihrer Untersuchung für eine Gruppe von 47 Probanden mit einer Altersspanne von 7–73 Jahren (einem somit noch inhomogeneren Altersprofil) einen Unterschied in der Dichte der grauen Substanz im posterioren supramarginalen Gyrus in Zusammenhang mit dem Wortschatz ausschließlich für eine Untergruppe ihrer Probanden, nämlich den Teenagern, feststellen. Richardson et al. (2010) fanden zudem zwei weitere Regionen, die eine Korrelation mit ihren Sprachdaten aufwiesen: einerseits den linken posterioren temporal-parietalen Kortex und den linken posterioren superioren temporalen Sulcus. Diese wiesen eine positive Korrelation mit dem Wortschatz über alle Altersgrenzen hinweg auf.

Auch der Vergleich zwischen besseren und schwächeren Lesern zeigte keine signifikanten Unterschiede in der Volumetrie. Zahlreiche Studien berichten von Volumenunterschieden zwischen normal Lesenden und Probanden mit einer LRS (Eliez et al., 2000; Brown et al., 2001; Brambati et al., 2004; Eckert et al., 2005; Silani et al., 2005; Vinckenbosch et al., 2005; Hoeft et al., 2007; Kronbichler et al., 2008; Steinbrink et al., 2008; Krafnick et al., 2011; Kujala et

al., 2021). Mehrere Meta-Analysen (Richardson & Price, 2009; Linkersdörfer et al., 2012; Richlan et al., 2013; Eckert et al., 2016) geben einen Überblick über verschiedene VBM-Studien: Zum einen fand sich vor allem eine Volumenreduktion bei Probanden mit LRS im linken superioren temporalen Gyrus, dem eine große Rolle beim Lesen zugesprochen wird und der unter anderem für die Verarbeitung von semantischen und phonologischen Informationen verantwortlich zu sein scheint (Pugh et al., 2000; Joseph et al., 2001). Zum anderen fand sich eine Reduktion der grauen Substanz im Bereich des fusiformen Gyrus und in zerebellären Regionen. Beides sind Regionen, die auch für die Lesefähigkeiten von Wichtigkeit sind (Leonard et al., 2001; Rae et al., 2002; McCandliss et al., 2003; Devlin et al., 2006; Nicolson & Fawcett, 2011; Fernandez et al., 2013). Übertragen auf die Ergebnisse vorliegender Arbeit, wurde in diesen Bereichen also ein größeres Volumen bei den Probanden mit besseren vs. bei denjenigen mit schwächeren Lesefähigkeiten erwartet. Die Tatsache, dass in vorliegender Arbeit jedoch keine Volumenunterschiede festgestellt werden konnten, könnte daran liegen, dass die Unterschiede bei den Lesefähigkeiten der zwei Gruppen nicht ausgeprägt genug waren. Die Untersuchungen vorliegender Arbeit fanden an Probanden mit normalen Lesefähigkeiten statt. Dagegen wurden in oben genannten LRS-Studien Gehirne mit einer umschriebenen Störung mit einem vermeintlichen Normalbefund verglichen. Trotz der Extremgruppenbildung könnten die Ausprägung des Unterschieds in den Lesefähigkeiten nicht für signifikante Ergebnisse ausgereicht haben.

Das auditive Kurzzeitgedächtnis stellt eine Entität dar, die sowohl eng mit der phonologischen Bewusstheit als auch mit der Lesefähigkeit verknüpft ist (Ellis, 1990; Gathercole & Baddeley, 1993; Nithart et al., 2011). Das auditive Kurzzeitgedächtnis zählt zu den Gedächtnisfunktionen. Im Gegensatz zu einer VBM-Studie von Richardson et al. (2011), die eine Korrelation der Kapazität des auditiven Kurzzeitgedächtnisses mit der Dichte der grauen Substanz im Bereich des linken posterioren superioren temporalen Sulcus zeigen konnte, konnten im Probandenkollektiv vorliegender Arbeit keine Volumenunterschiede in der grauen Substanz zwischen Probanden, die besser bzw. schlechter im Test zum auditiven Kurzzeitgedächtnis abgeschnitten hatten, festgestellt werden.

Richardson et al. (2011) untersuchten ein größeres Probandenkollektiv ($n = 74$), das geteilt war in eine Patientengruppe mit LRS und eine Kontrollgruppe.

Für die expressive Sprachfunktion konnte in einer Studie von Grogan et al. (2009) gezeigt werden, dass es bei Erwachsenen eine Korrelation der Dichte der grauen Substanz sowohl im Bereich des rechten als auch des linken Cerebellums mit der Flüssigkeit der Sprachproduktion der Probanden gibt. In vorliegender Arbeit konnten die Ergebnisse bezogen auf den erhobenen Sprachscore *expressive Sprachentwicklung* bei Kindern und jungen Erwachsenen jedoch nicht reproduziert werden.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass kein anatomisches Korrelat in der grauen Substanz für besser vs. schwächer ausgeprägte sprachbezogenen Fertigkeiten gefunden werden konnte. Somit konnte die Nullhypothese zur Hypothese I nicht verworfen und damit Hypothese I nicht bestätigt werden. Die Ergebnisse einiger anderer Studien konnten somit in vorliegendem Probandenkollektiv bestehend aus Kindern und jungen Erwachsenen nicht reproduziert werden. Dies kann vielfältige Ursachen haben, auf die teilweise oben schon eingegangen wurde: das inhomogene Altersprofil der Probanden, das zugrundeliegende kleine Probandenkollektiv, zu geringe Unterschiede zwischen den sprachlichen Niveaus der beiden Gruppen, unterschiedliche methodische Herangehensweisen im Vergleich zu vorangegangenen Arbeiten sowie Selektionseffekte (zu den Limitationen siehe auch 4.4).

4.2 Asymmetrie der grauen Substanz

Es konnten über die VBM-Analyse einige asymmetrische Bereiche ermittelt werden. Es zeigten sich dabei keine signifikanten Zusammenhänge dieser Asymmetrie, weder mit verschiedenen Variablen (*Geschlecht, TONI-Index-Score, Alter, LI*) noch mit den sprachbezogenen Fertigkeiten. Eine Ausnahme bildete ein Bereich in der anterioren Insula: hier zeigte sich in unserer Population bei weiblichen Probanden eine stärkere nach links gerichtete Asymmetrie im Vergleich zu den männliche Probanden.

4.2.1 Asymmetrische Regionen

Die in dieser Analyse gefundenen asymmetrischen Regionen decken sich gut mit den Regionen aus vorangegangenen Arbeiten (Good et al., 2001; Watkins et al., 2001; Hervé et al., 2006; Takao et al., 2011; Ocklenburg et al., 2016). Ocklenburg et al. (2016) verwendeten wie die vorliegende Arbeit ebenso die Methodik nach Kurth et al. (2015) in ihrer Asymmetrie-Analyse, während Good et al. (2001) ein davon abweichendes Vorgehen hatten. Auch Watkins et al. (2001), Hervé et al. (2006) und Takao et al. (2011) untersuchten mittels VBM die Asymmetrie der Hemisphären. Watkins et al. (2001) untersuchten dabei Probanden beider Geschlechter im Alter von 18–44 Jahren. Hervé et al. (2006) führten ihre Untersuchungen bei ausschließlich männlichen 18–34 Jahre alten Probanden durch, während die Probanden von Takao et al. (2011) männlich und weiblich waren und im Alter von 21–29 Jahren.

In vorliegender Arbeit zeigte sich – wie in vorangegangenen Arbeiten beschrieben (Good et al., 2001; Watkins et al., 2001; Hervé et al., 2006; Takao et al., 2011; Ocklenburg et al., 2016) – eine rechtsgerichtete Asymmetrie im Cingulum und in verschiedenen, teilweise in den Publikationen nicht näher benannten Bereichen des Cerebellums. Auch die weiteren gefundenen Bereiche mit rechtsgerichteter Asymmetrie deckten sich mit denen aus früheren Arbeiten: Mittlerer temporaler Gyrus (Hervé et al., 2006; Takao et al., 2011; Ocklenburg et al., 2016), Nucleus caudatus (Hervé et al., 2006; Ocklenburg et al., 2016) und ein medio-frontaler Bereich („Medial frontal Gyrus“) wurden von Ocklenburg et al. (2016) und Takao et al. (2011) vorbeschrieben.

Eine nach links gerichtete Asymmetrie zeigte sich wie bei Ocklenburg et al. (2016), Good et al. (2001) und Takao et al. (2011) in verschiedenen Anteilen des Cerebellums. Es fanden sich zudem Übereinstimmungen im Bereich des superioren temporalen Gyrus beziehungsweise des Planum temporale (Watkins et al., 2001; Hervé et al., 2006; Takao et al., 2011; Ocklenburg et al., 2016). Insbesondere die Asymmetrie des Planum temporale ist schon lange bekannt (Geschwind & Levitsky, 1968; Beaton, 1997). Auch die anteriore Insula zeigte

eine Asymmetrie, die von Watkins et al. (2001), Hervé et al. (2006) und Takao et al. (2011) vorbeschrieben wurde.

Eine in vorliegender Studie gefundene linksgerichtete Asymmetrie im temporalen Pol konnte in oben genannten Studien nicht gefunden werden. Dies könnte möglicherweise daran liegen, dass die Untersuchungen dieser Arbeit an jüngeren Probanden vorgenommen wurden und sich diese Asymmetrie eher im jungen Alter zeigt.

Good et al. (2001) untersuchten dabei ein relativ großes Probandenkollektiv ($n = 465$) von Erwachsenen im Alter von 17–79 Jahren. Das Probandenkollektiv von Ocklenburg et al. (2016) bestand aus 60 Personen im Alter von 18–33 Jahren. Auch die Probanden von Watkins et al. (2001) (18–44 Jahre), Hervé et al. (2006) (18–34 Jahre) und Takao et al. (2011) (21–29 Jahre) waren erwachsen. Die Probanden vorliegender Arbeit waren hingegen zwischen acht und 29 Jahren alt. Für diese teilweise sehr viel jüngeren Probanden konnten einige ähnliche asymmetrische Bereiche aufzeigt werden wie in oben genannten Studien. Somit kann davon ausgegangen werden, dass die beschriebene Asymmetrie in bestimmten Regionen bereits in diesem Altersbereich vorliegt. Zur Asymmetrie des *Planum temporale* ist beispielsweise bekannt, dass sie schon bei Feten im letzten Schwangerschaftstrimester nachweisbar ist (Teszner, 1972; Wada et al., 1975).

Die ROI-Analysen bildeten die Schnittstelle zwischen funktionellen und strukturellen Daten. Es wurden aus den funktionellen Daten Masken erstellt, die die Asymmetrie-Analyse auf die Bereiche einschränken sollte, die besonders aktiv waren bei der Durchführung der VIT. Hier fanden sich ebenfalls asymmetrische Bereiche. Die Entsprechungen dieser Bereich zeigten sich bereits in der Ganzhirn-Analyse.

Es fand sich beispielsweise eine linksgerichtete Asymmetrie in der anterioren Insula. Interessant ist, dass diese Asymmetrie bei weiblichen Personen stärker ausgeprägt zu sein scheint als bei männlichen. Der Zusammenhang war mittelstark und signifikant $r_{pb}(33) = 0,438$; $p = 0,011$.

In oben genannten Studien (Watkins et al., 2001; Takao et al., 2011), in denen die anteriore Insula ebenfalls als asymmetrische Region gefunden wurde und geschlechterspezifische Untersuchungen stattfanden, zeigte sich kein Zusammenhang zwischen dieser Asymmetrie und dem Geschlecht.

Insgesamt konnten Hypothese II a und II b bestätigt werden. Die vorliegenden Ergebnisse lassen sich sehr gut in Einklang mit bisherigen Forschungsergebnissen bringen und zeigen dabei dennoch neue Aspekte auf: es ließ sich ein asymmetrischer Bereich im temporalen Pol (links>rechts) im jungen Alter (8–29 Jahre) finden, der bei älteren Probandenkollektiven nicht (vorbeschrieben) asymmetrisch zu sein scheint. Zudem zeigte sich eine geschlechtsabhängige Asymmetrie (links>rechts) in der anterioren Insula. Dabei scheinen Frauen hier eine stärkere Asymmetrie aufzuweisen, was in dieser Arbeit erstmalig gezeigt werden konnte.

Interessant wäre es zu untersuchen, ab welchem Lebensalter diese Asymmetrien auftreten. Es gilt beispielsweise die Frage zu klären, ob sie angeboren sind, wie die Asymmetrie des Planum temporale bei Wada et al. (1975) und Tetzner (1972). Zur weiteren Differenzierung empfiehlt sich die Durchführung von Longitudinalstudien, um die Asymmetrie in verschiedenen Altersgruppen und die zugrundeliegende Dynamik dahinter zu untersuchen.

4.2.2 Asymmetrie und Performance

Es zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen einer linksgerichteten Asymmetrie in sprachbezogenen Regionen und den sprachbezogenen Fertigkeiten der Probanden.

Es konnten fünf Bereiche ausgemacht werden mit linksgerichteter Asymmetrie. Die gefundenen asymmetrischen Bereiche liegen alle in für die Sprachverarbeitung bedeutenden Regionen: superiorer temporaler Gyrus / Planum temporale, superiores und inferiores Cerebellum, temporaler Pol, anteriore Insula. Auf die einzelnen Regionen soll im Folgenden genauer eingegangen werden.

Der superiore temporale Gyrus beziehungsweise das Planum temporale sind Regionen, die schon lange als asymmetrisch bekannt sind und immer wieder

mit sprachbezogenen Fertigkeiten in Verbindung gebracht wurden (Geschwind & Levitsky, 1968; Galaburda et al., 1978; Jäncke et al., 1994; Beaton, 1997; Jäncke et al., 2002). Das Planum temporale schließt den Bereich des historischen Wernicke-Areals ein (Hugdahl, 2005; Penfield & Roberts, 2014). Der Region im Bereich des Planum temporale wird eine Rolle bei auditorischen Prozessen und in der semantischen Verarbeitung zugesprochen (Price et al., 1992; Röder et al., 2002; Hickok & Poeppel, 2004). Diese Prozesse spielen sich bilateral ab (Hickok & Poeppel, 2007; Hickok, 2009). Beim Hören von Sprache fand sich in der funktionellen Bildgebung zudem eine bilaterale Aktivierung in dieser Region (Binder et al., 2000). Diese funktionelle Bilateralität steht im Kontrast zu der vielfach (s.o.) und auch in vorliegender Arbeit gefundenen neuroanatomischen Asymmetrie dieser Region. In vorliegender Arbeit konnte gezeigt werden, dass die Asymmetrie in diesem Bereich nicht linear mit den gemessenen sprachbezogenen Fertigkeiten (Lesen, phonologische Bewusstheit, expressive Sprachentwicklung, auditives Kurzzeitgedächtnis, Wortschatz) korreliert. Dies steht im Kontrast zu einigen vorherigen Studien: Eckert et al. (2008) konnten in ihrer Arbeit zeigen, dass die Asymmetrie der grauen Substanz dieser Region (posteriorer superiorer temporaler Gyrus / Planum temporale) positiv mit sprachbezogenen Fertigkeiten korrelierte. Auch andere Autoren haben den Bereich (hier das Planum temporale) und seine Asymmetrie direkt in Verbindung mit sprachbezogenen Fertigkeiten gebracht: Bei Probanden mit LRS (Galaburda & Kemper, 1979) und von Stottern Betroffenen (Foundas et al., 2001) wies das Planum temporale eine geringere Asymmetrie auf. Larsen et al. (1990) konnten feststellen, dass alle von ihnen untersuchten Probanden mit rein phonologischen Lesedefiziten symmetrische Plana temporalia hatten und schlussfolgerten daraus, dass diese Symmetrie möglicherweise die neuroanatomische Grundlage für eine bestimmten Störung in der Sprachverarbeitung darstelle.

Hier ist allerdings darauf hinzuweisen, dass in vorliegender Arbeit mit den verwendeten Sprachtesten differenzierte Aspekte sprachbezogenen Fertigkeiten betrachtet wurden, die nicht eins zu eins auf die gemessenen sprachbezogenen Fertigkeiten in anderen Studien übertragbar sind.

Der temporale Pol spielt eine Rolle in verschiedenen sprachbezogenen Prozessen, darunter semantische Verarbeitungsprozesse und dem Sprachverständnis (Ardila et al., 2014). Zudem scheint dieser Bereich bei visuell-räumlichen sowie integrativ audiovisuellen Funktionen beteiligt zu sein (Ardila et al., 2014). Auch in diesem Bereich zeigte sich kein Zusammenhang zu den gemessenen Sprachdaten.

Es wurden zwei Bereiche im Cerebellum, einmal superior, einmal inferior, mit linksgerichteter Asymmetrie gefunden. Es wurde auch ein Teil des Cerebellums gefunden, in dem es eine nach rechts gerichtete Asymmetrie gibt (Cluster1_r>l). Sprache wird „gekreuzt“ in der linken Großhirnhemisphäre und im rechten Cerebellum verarbeitet bzw. bei rechts-hemisphärischer Sprachdominanz im linken Cerebellum (Petersen et al., 1989; Jansen et al., 2005; Máté et al., 2016). An diesem sprachlichen Verarbeitungsprozess sei vor allem der laterale Bereich des Cerebellums beteiligt (Petersen et al., 1989; Jansen et al., 2005) bzw. Bereiche im Lobus posterior (Máté et al., 2016). Der in vorliegender Arbeit gefundene Cluster, welcher den Bereich des Cerebellums, in dem auf der rechten Seite ein Mehr an Volumen herrscht, einschließt (Cluster1_r>l), ist ein sehr großer Cluster. Im Bereich des Cerebellums schließt er medial gelegene Anteile im gesamten rechten Cerebellum ein. Damit war er eher nicht mit oben genannten sprachlichen Prozessen in Zusammenhang zu bringen. Es zeigte sich auch in den Korrelations-Analysen kein Zusammenhang mit den Sprachdaten. Dies mag möglicherweise auch daran liegen, dass Cluster1_r>l als sehr großer Cluster viele Bereiche umfasst. Dadurch könnten mögliche Effekte in speziellen Regionen nivelliert worden sein.

Die anteriore Insula spielt im artikulatorischen Netzwerk, einem Teil des dorsalen Verarbeitungspfad im Dual-Stream-Modell nach Hickok & Poeppel (2007), eine große Rolle. Hickok & Poeppel (2007) sehen diesen Verarbeitungspfad als streng linkslateralisiert an (siehe auch 1.1.3). Diese funktionelle Lateralisierung des Sprachverarbeitungspfads spiegelt sich also in einem vermehrten Volumen an grauer Substanz der betroffenen Region (linke anteriore Insula) wider. Die fehlende Korrelation mit den Sprachscores, hier insbesondere mit dem Score zur *expressiven Sprachentwicklung*, bedeutet, dass dieses vermehrte Volumen

auf der linken Seite nicht mit einer besseren sprachlichen Performance einhergeht. Dafür sprechen auch die Ergebnisse der Volumetrie-Untersuchung vorliegender Arbeit (siehe 3.3), in der es keine signifikanten Volumenunterschiede gab zwischen Probanden mit besseren im Vergleich zu solchen mit schwächeren sprachbezogenen Fertigkeiten.

In den ROI-Analysen, die die Schnittstelle zwischen funktionellen Daten und der Asymmetrie-Analyse darstellen, ließ sich diese Asymmetrie in der linken anterioren Insula ebenfalls finden. In den ROI-Analysen fanden sich zudem sowohl in frontalen als auch temporalen Regionen weitere asymmetrische Bereiche. Das bedeutet, dass es in Regionen, die beim Bewältigen von sprachlichen Aufgaben vermehrt aktiv sind, Asymmetrien gibt. Es fand sich jedoch für keinen der Cluster eine Korrelation mit den Sprachdaten. Diese strukturellen Asymmetrien bilden also nicht die Ausprägung bestimmter sprachbezogener Fertigkeiten ab.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass in vorliegender Arbeit die Asymmetrie in sprachbezogenen Regionen nicht mit den sprachbezogenen Fertigkeiten der Probanden korrelierte. Damit konnte die Nullhypothese zu Hypothese III nicht verworfen und damit Hypothese III nicht bestätigt werden.

4.3 Lateralisierung

Wie eingangs beschrieben (siehe 1.3.3) ist die linkshemisphärische Sprachdominanz bereits lange bekannt (Broca, 1865; Frost et al., 1999; Mazoyer et al., 2014) und kann sogar für Kinder im Alter von 0–3 Monaten nachgewiesen werden (Dehaene-Lambertz et al., 2002). Die Sprachproduktion ist meist verankert im linken fronto-temporo-parietalen Netzwerk; einem Netzwerk, welches vor allem den linken inferioren frontalen Kortex und den posterioren superioren temporalen Gyrus umfasst (Szaflarski et al., 2006; Lidzba et al., 2011). Der für die vorliegende Arbeit ermittelte LI bildet dabei ein Surrogat für die Lateralisierung der Sprachproduktion in frontalen Regionen.

4.3.1 Lateralisierung und Alter

Für das gesamte Probandenkollektiv fand sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem *LI* und dem *Alter*. In einer Post-Hoc-Analyse zeigte sich jedoch ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem *LI* und dem *Alter* der jüngeren Hälfte der Probanden. Es konnte jedoch kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem *LI* und dem *Alter* der älteren Hälfte der Probanden nachgewiesen werden. Die Entscheidung, Untergruppen zu bilden, erfolgte aufgrund der hohen Altersinhomogenität des untersuchten Probandenkollektivs (Median 13,58 Jahre; Min. Max. 8,17–29,42 Jahre; siehe hierzu auch 4.4.1) und da in vorangegangenen Studien bei jüngeren Probanden ein positiver Zusammenhang zwischen dem *LI* in frontalen Regionen und dem *Alter* ausgemacht werden konnte (Holland et al., 2001; Szaflarski et al., 2006; Everts et al., 2009; Lidzba et al., 2011).

Bezüglich des Zusammenhangs zwischen der Lateralisierung bestimmter Sprachregionen und dem *Alter* gibt es in der Literatur unterschiedliche Angaben, die sich je nach untersuchter Region, Untersuchungsmethode und Probandenkollektiv voneinander unterscheiden (Lee et al., 1999; Holland et al., 2001; Gaillard et al., 2003; Wood et al., 2004; Szaflarski et al., 2006; Ressel et al., 2008; Everts et al., 2009; Lidzba et al., 2011). Eine Übersicht bieten Holland et al. (2007) in einem Review-Artikel: In den meisten Studien fand sich ein positiver Zusammenhang zwischen Sprach-Lateralisierung und *Alter*.

Holland et al. (2001) konnten dabei schon im Jahr 2001 nachweisen, dass bei Kindern die Sprach-Lateralisierung, die im fMRT gemessen wurde, vor allem in frontalen Bereichen (historisches Broca Areal) mit dem *Alter* korrelierte. Einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem *LI* bezogen auf die Sprachproduktion und dem *Alter* bei Kindern und jungen Erwachsenen wurde seither vielfach nachgewiesen (Holland et al., 2001; Szaflarski et al., 2006; Holland et al., 2007; Everts et al., 2009; Lidzba et al., 2011; Szaflarski et al., 2012).

Ressel et al. (2008) verwendeten in ihrer Magnetenzephalographie-Studie ähnlich wie vorliegende Untersuchung die VIT und konnten für ihr Probandenkollek-

tiv, welches von 7 bis 16 Jahre alt war, einen deutlichen positiven Alterseffekt bezüglich der Sprach-Lateralisierung nachweisen. Obwohl die Untersuchungsmethodik (MEG) von derjenigen, die der LI-Berechnung dieser Arbeit zugrunde liegt (fMRT), verschieden war, ist die Studie von Ressel et al. (2008) interessant: Sie wies sowohl von der Altersstruktur als auch von der Probandenanzahl ($n = 20$) her ein ähnliches Probandenkollektiv auf wie die Untergruppe der jüngeren Hälfte der Probanden vorliegender Arbeit ($n = 17$). Es wurde zudem zur LI-Berechnung dieselbe Aufgabe (VIT) wie in vorliegender Studie verwendet. Die Ergebnisse von Ressel et al. (2008) unterstützen dabei die Untersuchungen dieser Arbeit.

In einigen älteren Studien (Lee et al., 1999; Wood et al., 2004) konnte kein Zusammenhang zwischen der Lateralisierung und dem Alter nachgewiesen werden. Wood et al. (2004) konnten beispielsweise keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Sprach-Lateralisierung in frontalen Regionen während sprachbezogenen Aufgaben (*Verb Generation Task*) und dem Alter ihrer Probanden feststellen. Dies galt sowohl für ihre Gruppe von Kindern bis 15 Jahren als auch für die Erwachsenen und die Kinder insgesamt. Interessant ist hierbei, dass sie jedoch einen signifikanten Zusammenhang zwischen den absoluten Werten, unabhängig von der Richtung der Lateralisierung (rechts oder links), und dem Alter fanden. Dies lässt sich in Einklang bringen mit den Ergebnissen vorliegender Analyse: Wood et al. (2004) hatten – anders als in vorliegender Arbeit – Probanden mit rechtsseitiger bzw. bilateraler Sprachrepräsentation nicht ausgeschlossen. Die Tatsache, dass sie dann einen positiven Zusammenhang der Stärke der Lateralisierung (unabhängig von der Richtung) mit dem Alter fanden, deutet in Zusammenschau mit den Ergebnissen vorliegender Arbeit darauf hin, dass sowohl die linksseitige Lateralisierung als auch die rechtsseitige Lateralisierung altersabhängig (bis zu einem gewissen Alter) stärker werden könnte.

Für Erwachsene zeigte sich oft kein signifikanter Zusammenhang des Alters mit der Sprach-Lateralisierung (Lee et al., 1999; Szaflarski et al., 2006) oder es zeigte sich – mit zunehmendem Alter – ein negativer Zusammenhang (Szaflarski et al., 2006). Szaflarski et al. (2006) diskutieren in ihrer Arbeit, dass

es sich bei der bei Kindern zunehmenden Lateralisierung entweder um einen Ausdruck des Erlernens linguistischer Fähigkeiten oder um eine zunehmende Spezialisierung der linken Hemisphäre für Sprache handeln könnte. Einen bloßen Reifungseffekt halten sie für weniger wahrscheinlich. Bei jungen Erwachsenen stagniere der Zusammenhang zwischen *LI* und *Alter* zunächst, bis dann die Lateralisierung mit dem Alter abnehme (Szaflarski et al., 2006). Sie nutzen als Grundlage ihrer LI-Berechnungen den *Verb Generation Task* und gehen davon aus, dass lexikalische Entscheidungen, wie sie bei Bewältigung des *Verb Generation Task* getroffen werden müssen, eine Vielzahl von Prozessen beinhalten (Szaflarski et al., 2006). Diese einzelnen Prozesse können jeder für sich mit dem Alter unterschiedliche Einflüsse auf die Lateralisierung nehmen. Auch Veränderungen in der Einspeicherung von Inhalten ins Gedächtnis könnten zu einer Veränderung der Lateralisierung im Alter führen (Szaflarski et al., 2006). Der Zusammenhang zwischen dem LI und sprachbezogenen Fertigkeiten wird noch an anderer Stelle dieser Arbeit (siehe 4.3.2) diskutiert.

Zusammenfassend konnte mit vorliegender Arbeit gezeigt werden, dass die Lateralisierung der Sprachproduktion in frontalen Sprachregionen in jungen Jahren direkt positiv mit dem Alter korreliert, ab dem Zeitpunkt der Adoleszenz jedoch kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Alter und der Lateralisierung mehr besteht. Dies ist vereinbar mit vorangegangenen Forschungsarbeiten. Damit konnte Hypothese IV eingeschränkt bestätigt werden. In weiteren Studien sollte a) die genaue Entwicklung der Lateralisierung der Sprachproduktion näher untersucht werden und b) wie sich der Zusammenhang zwischen rechtsseitiger Sprachrepräsentation und dem Alter darstellt. Hier wäre insbesondere zu untersuchen, ob sich die Veränderung der Lateralisierung bei rechts-hemisphärischer Sprachdominanz analog zur Lateralisierung bei links-hemisphärischer Sprachdominanz verhält (stärker werdende Lateralisierung in jungen Jahren, stagnierende Lateralisierung im Erwachsenenalter).

4.3.2 Lateralisierung und Performance

In den Untersuchungen zum Zusammenhang zwischen der Lateralisierung der Sprache und der Sprachperformance gibt es zwei Haupthypothesen: Die sich mit dem Alter verstärkende Lateralisierung der Sprache kann entweder als Ausdruck der zunehmenden Sprachfähigkeiten oder als allgemeine Reifung des Gehirns unabhängig von den sprachbezogenen Fertigkeiten betrachtet werden (Holland et al., 2007; Ressel et al., 2008). Auch ein Zusammenspiel beider Aspekte wird diskutiert (Lidzba et al., 2011).

Wie in den Arbeiten von Knecht et al. (2001), Ressel et al. (2008) und Lidzba et al. (2011) konnte in vorliegender Untersuchung kein Zusammenhang zwischen der Lateralisierung der Sprachproduktion und sprachbezogenen Fertigkeiten festgestellt werden. Dies galt sowohl über alle Altersbereich hinweg als auch in der Gruppe der jüngeren Hälfte und in der Gruppe der älteren Hälfte der Probanden.

Somit konnte der schon gezeigte positive Zusammenhang zwischen dem LI für die Sprachproduktion und der sprachlichen Performance (Everts et al., 2009; Mellet et al., 2014) nicht bestätigt werden. Die Studie von Everts et al. (2009) ist dabei sehr gut vergleichbar mit vorliegender Untersuchung, da das Probandenkollektiv ($n = 20$) ein ähnliches Alter aufwies (8,6–20,5 Jahre) wie in vorliegender Arbeit und ebenfalls die VIT verwendet wurde. Statt der hier verwendeten Sprachteste wurde ein verbaler IQ als Ausdruck der sprachlichen Fähigkeiten bestimmt. Die unterschiedliche Methodik zur Erfassung der sprachbezogenen Fertigkeiten könnte der Grund für die voneinander abweichenden Ergebnisse sein.

In einer anderen Studie konnte für ein erwachsenes Probandenkollektiv (21–55 Jahre) nachgewiesen werden, dass es eine negative Korrelation zwischen dem LI in frontalen Regionen und sprachbezogenen Fertigkeiten gibt (van Ettinger-Veenstra et al., 2010). Van Ettinger-Veenstra et al. (2010) schlussfolgerten daraus, dass die sprachbezogenen Fertigkeiten besser seien, je mehr die rechte Hemisphäre in die Verarbeitungsprozesse involviert sei. Auch dieser Zusam-

menhang ließ sich in vorliegender Studie bei Kindern und jungen Erwachsenen nicht reproduzieren.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass wie in den Arbeiten einiger anderer Autoren (Knecht et al., 2001; Ressel et al., 2008; Lidzba et al., 2011) kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Lateralisierung der Sprachproduktion und bestimmten sprachbezogenen Fertigkeiten bei jungen Probanden gefunden werden konnte. Damit konnte die Nullhypothese zu Hypothese V nicht verworfen und damit Hypothese V nicht bestätigt werden.

4.4 Limitationen

Die Limitationen vorliegender Arbeit werden im Folgenden ausführlich diskutiert.

4.4.1 Probanden

Die zugrundeliegende Stichprobe wies mit 15 weiblichen und 18 männlichen Probanden ein relativ ausgeglichenes Geschlechterverhältnis auf, war jedoch mit insgesamt 33 Probanden eher klein ($n = 33$). Kleine Stichproben bergen die Gefahr, dass sie möglicherweise nicht die Verhältnisse der Grundgesamtheit widerspiegeln (Prein et al., 1994) und kleinere Effekte werden mangels statistischer Power nicht detektiert. Es ist daher nicht auszuschließen, dass einige der hier als negativ gefundenen Zusammenhänge in größeren Gruppen gefunden worden wären.

Das Altersprofil der Studienpopulation ließ sich als sehr inhomogen beschreiben mit einer Spannweite von 8,17–29,42 Jahren und einem Median von 13,58 Jahren. Die Untersuchungen erfolgten bewusst an sich entwickelnden Gehirnen. Dies barg jedoch die Gefahr, eventuelle Effekte, die nur in bestimmten Alterssubgruppen bestehen, zu übersehen.

4.4.2 Sprachdiagnostik

Die Erhebung der Sprachdaten in vorliegender Arbeit musste ohne altersentsprechende Sprachdiagnostik stattfinden. Die verwendeten Sprachteste (P-ITPA, PPVT) waren nicht auf die komplette Spannweite des Alters der Probanden ausgerichtet (siehe 2.5). Sprach- und Entwicklungsteste sind als Werkzeuge zur Identifikation von Entwicklungsdefiziten in der Zusammenschau mit anderen Befunden wichtige Wegbereiter für den Zugang zur Frühförderung von Kindern (Müller, 2003). Dies ist ein Grund, weshalb es für Kinder, je nach Alter, unterschiedliche etablierte Sprachteste gibt. Es gibt im deutschen Sprachraum jedoch keine bekannte Testbatterie zur differenzierten Erfassung der Sprachkompetenz vom Kindesalter bis ins Erwachsenenalter hinein. Dies stellt eine große Lücke in der Sprachdiagnostik dar. Durch die vorgenommene Testnormierung in dieser Arbeit konnte also lediglich eine ungefähre Abstufung der sprachbezogenen Fertigkeiten der Probanden erfolgen. Es konnte jedoch nicht auf für die Altersgruppe der Probanden differenziert validierte Sprachscores zurückgegriffen werden.

4.4.3 Händigkeit

Die Ermittlung der Händigkeit spielt in vielen Studien zur Sprach-Lateralisierung eine zentrale Rolle, da Händigkeit und Sprach-Lateralisierung eng verknüpft sind (Bryden, 1977; Annett, 1998). Rechtshänder weisen zu etwa 95 % eine linksseitige Sprachrepräsentation auf, während beidhändige Probanden etwa zu 85 % eine linksseitige Sprachrepräsentation aufweisen (Knecht et al., 2000; Szaflarski et al., 2002). Linkshänder haben im Gegensatz dazu nur zu etwa 75 % eine linksseitige Sprachrepräsentation (Knecht et al., 2000; Szaflarski et al., 2002). Somit haben ca. 25 % der Linkshänder entweder eine bilaterale oder eine rechtsseitige Sprachrepräsentation. Der Faktor Händigkeit wurde in vorliegender Arbeit ausgeklammert, da die Lateralisierung der Sprachproduktion über die Berechnung des LIs gewährleistet werden konnte. Es wurde im Zuge dessen eine rechtshändige Person mit rechtsseitiger Sprachrepräsentation ausge-

schlossen. Vier Linkshänder (und 29 Rechtshänder) wurden bei linksseitiger Sprachrepräsentation in die Studie mitaufgenommen.

Bezüglich der Asymmetrie der grauen Substanz gibt es zwischen Rechts- und Linkshändern keine Unterschiede (Good et al., 2001; Ocklenburg et al., 2016), weshalb auch für die Asymmetrie-Analyse die Händigkeit als Variable nicht mit einbezogen werden musste.

Die Ermittlung der Händigkeit erfolgte in vorliegender Studie anamnestisch. Obwohl die anamnestische Erhebung der Händigkeit stark mit dem Ergebnis aus komplexeren Untersuchungen korreliert (Wilke et al., 2008), missachtet die Einteilung in „Rechts- / Linkshänder, beidhändig“ jedoch, dass Händigkeit als Kontinuum gesehen werden kann (Raczkowski et al., 1974). Für eine diesbezüglich genauere Einteilung wären allerdings ausführlichere Testungen erforderlich gewesen, was in der Planung der Studie als nicht sinnvoll angesehen wurde.

4.4.4 VBM

Die Asymmetrie-Analyse basierte auf dem Protokoll von Kurth et al. (2015). Durch die Verwendung von automatisierten Verfahren bei der VBM-Analyse sollten benutzerabhängige Fehler vermindert werden (Wilke et al., 2004).

Die Generierung studienspezifischer *templates* in der Vorverarbeitung führte dazu, dass die Vergleichbarkeit der Cluster dieser Arbeit mit anderen Studienergebnissen, die oftmals Koordinaten im MNI-Standardraum präsentieren, verloren ging. So lassen sich die gefundenen asymmetrischen Regionen nicht über den Vergleich genauer Koordinaten mit den Ergebnissen aus vorigen Studien (beispielsweise Ocklenburg et al. (2016)) vergleichen.

Erwähnenswert sind auch die Limitationen der VBM-Analyse im Allgemeinen, auf die Luders et al. (2013) in ihrer Arbeit hinweisen: Gemäß dem *Matched-Filter* Theorem sei die VBM am empfindlichsten für Effekte in der Größe des ausgewählten Glättungskerns. Andere Effekte außerhalb dieser räumlichen Skala könnten jedoch übersehen werden.

4.4.5 fMRT-Daten

Die Ergebnisse der funktionellen Analyse vorliegender Arbeit sind mit denen anderer Arbeiten, in denen ein LI berechnet wurde, nur eingeschränkt vergleichbar. Dabei gilt es, bei der Betrachtung der Ergebnisse viele Faktoren zu beachten. Die aus den fMRT-Daten berechneten LIs sind abhängig von der zugrunde liegenden Aufgabe (Lee et al., 2008; Bradshaw et al., 2017b). Beispielsweise haben Everts et al. (2009) und Lidzba et al. (2011) wie in vorliegender Arbeit die VIT verwendet. Andere Autoren wie Szaflarski et al. (2006) nutzen andere Aufgaben.

Entscheidungen, ob eine ROI-Analyse angewandt wird oder die Wahl der Schwellenwerte (Nadkarni et al., 2015), beeinflussen ebenfalls die Berechnung des LIs. Um die Berechnungen unabhängig von gewählten Schwellenwerten zu machen, wurde in vorliegender Analyse aus diesem Grund ein Bootstrapping-Ansatz verwendet (Wilke & Schmithorst, 2006). Auch technische Unterschiede in den verwendeten Sequenzen bzw. bezüglich der Feldstärke des MRT-Geräts, beeinflussen die Ergebnisse. Bradshaw et al. (2017a) fassen die Problematik der Vergleichbarkeit von LI-Werten in ihrem Review-Artikel umfassend zusammen.

Es ist zudem nicht abschließend geklärt, inwiefern der berechnete LI-Wert tatsächlich der Stärke der Lateralisierung entspricht. Studien haben gezeigt, dass es altersabhängige Veränderungen im zerebralen Blutfluss von Kindern und jungen Erwachsenen gibt (Chiron et al., 1992; Wintermark et al., 2004; Carsin-Vu et al., 2018; Liu et al., 2018). Diese Veränderungen im Blutfluss sowie Veränderungen in Stoffwechselprozessen (Marcar et al., 2004) könnten zu Modifikationen im BOLD-Signal (Thomason et al., 2005) führen, die nicht unbedingt mit vermehrter / verminderter Aktivität (beispielsweise bei sprachlichen Aufgaben) zusammenhängen müssen, sondern Ausdruck von Reifungsprozessen sein könnten. Schapiro et al. (2004) konnten zudem zeigen, dass das BOLD-Signal altersabhängig zunimmt. Diese Aspekte müssen in die Betrachtung der Ergebnisse miteinbezogen werden.

4.4.6 Statistik

In den Korrelations-Analysen der Sprachscores untereinander zeigte sich, dass die Werte zum *auditiven Kurzzeitgedächtnis* und dem *Gesamtwert Lesen* miteinander korrelierten. Das bedeutet, dass sich die dahinterstehenden Konzepte sehr ähnlich sind. Beide Werte wurden in der Analyse belassen. Damit sind die Werte zum *auditiven Kurzzeitgedächtnis* und dem *Gesamtwert Lesen* mit Vorsicht zu interpretieren und ggf. nicht unabhängig voneinander interpretierbar. Der Wert zur *Gesamtsprachentwicklung* korrelierte hingegen mit allen Sprachscores. Er wurde ausgeschlossen, da er einen Summenwert des P-ITPA darstellt.

Das Signifikanzniveau der statischen Analysen wurde für multiple Vergleiche Bonferroni-korrigiert. Dies sollte das Auftreten von Fehlern 1. Art (die Nullhypothese wird fälschlicherweise verworfen) vermindern (Sedgwick, 2012). Durch die konservative Korrektur der Signifikanzniveaus kann es jedoch vermehrt zu Fehlern 2. Art (die Nullhypothese wird fälschlicherweise beibehalten) kommen (Armstrong, 2014). Hier besteht für vorliegende Analyse folglich die Gefahr, dass wahre Zusammenhänge als solche nicht erkannt worden sind, während durch den gewählten Ansatz die hier als signifikant gefundenen Zusammenhänge auch tatsächlich als robust anzusehen sind.

4.5 Schlussfolgerung

In der vorliegenden Arbeit konnten keine strukturellen Korrelate sprachbezogener Fertigkeiten gefunden werden (Volumetrie- / Asymmetrie-Analyse). Auch in Bereichen, die direkt in funktionell an der Sprachverarbeitung beteiligten Gebieten liegen (ROI-Analyse) und die ein Mehr an Volumen an grauer Substanz im Vergleich zur weniger aktiven Gegenseite aufwiesen, ließ sich kein signifikanter Zusammenhang zu sprachbezogenen Funktionen finden. Es lässt sich daraus schließen, dass es für sprachbezogene Fertigkeiten, die sich im Normalbereich bewegen, keine direkten anatomischen Korrelate gibt, die mit der in dieser Studie vorhandenen statistischen Power detektierbar gewesen wären. Möglicher-

weise sind diese strukturellen Unterschiede auch dergestalt, dass sie mit der gewählten Methodik nicht zu erfassen waren. Werden hingegen umschriebene Störungen im Vergleich zu Normalbefunden verglichen, konnten vielfach strukturelle Unterschiede ausgemacht werden (Richardson & Price, 2009; Richardson et al., 2011; Linkersdörfer et al., 2012; Richlan et al., 2013; Eckert et al., 2016).

In der Lateralisierungs-Analyse zeigte sich eine sich mit dem Alter verstärkende Lateralisierung der Sprachproduktion bei der jüngeren Hälfte der Probanden. Für die Lateralisierung konnte jedoch sowohl für diese Gruppe als auch die Gruppe der älteren Probanden sowie für die Gesamtgruppe keine signifikanten Korrelationen zu den sprachbezogenen Fertigkeiten festgestellt werden. Daher sprechen die Ergebnisse vorliegender Arbeit in der Zusammenschau dafür, die zunehmende Sprach-Lateralisierung in frontalen Regionen in jüngeren Jahren als Reifungseffekt und nicht als ein Ausdruck besser werdender sprachlicher Fähigkeiten zu sehen. Für diese Annahme plädieren unter anderem auch Ressel et al. (2008) und Lidzba et al. (2011) in ihren Untersuchungen und sie ist im Einklang mit der Tatsache, dass es gerade im Frontallappen Regionen gibt, die teilweise erst in der späten Adoleszenz ausgereift zu sein scheinen (Sowell et al., 1999; Brown et al., 2005).

5 Zusammenfassung

Sprache ist ein komplexes Phänomen, welches auch heutzutage noch immer nicht vollumfänglich verstanden ist. Diese Arbeit sollte einerseits strukturelle Korrelate für sprachliche Funktionen bei Kindern und jungen Erwachsenen identifizieren (Volumetrie-Analyse, Asymmetrie-Analyse); andererseits wurde die Lateralisierung der Sprachproduktion und deren Verhältnis zu Alter und sprachlichen Daten untersucht (Lateralisierungs-Analyse).

Für die Arbeit wurden insgesamt 33 gesunde Probanden im Alter von 8–29 Jahren eingeschlossen. Die Daten wurden nach zustimmender Bewertung der zuständigen Ethikkommission am Universitätsklinikum Tübingen erhoben. Für die Erhebung der MRT-Daten wurde ein 1,5 Tesla MR-Gerät genutzt. Es wurden sowohl strukturelle als auch funktionelle Messungen durchgeführt. Im Rahmen einer neuropsychologischen Untersuchung wurden bestimmte sprachbezogene Fertigkeiten mittels zweier Sprachteste (P-ITPA, PPVT) erhoben. Zudem wurde das Intelligenzniveau (TONI-4) bestimmt.

In der Volumetrie-Analyse konnte bei jungen, sprachlich normal begabten Probanden im Volumen der grauen Substanz kein Unterschied gefunden werden zwischen Probanden mit besseren im Vergleich zu denen mit schwächeren sprachbezogenen Fertigkeiten. Dies steht im Kontrast zu vorherigen Untersuchungen, in denen strukturelle Unterschiede bei besseren / schwächeren sprachbezogenen Fertigkeiten nachgewiesen werden konnten (Mechelli et al., 2004; Lee et al., 2007; Richardson & Price, 2009; Richardson et al., 2010; Richardson et al., 2011; Linkersdörfer et al., 2012; Richlan et al., 2013; Eckert et al., 2016).

In der Asymmetrie-Analyse konnten für junge Probanden einige Bereiche als asymmetrisch identifiziert werden, die auch in anderen Arbeiten bei Erwachsenen schon als asymmetrisch beschrieben wurden (Good et al., 2001; Hervé et al., 2006; Takao et al., 2011; Ocklenburg et al., 2016). Das bedeutet, dass die Gehirne von Kindern bzw. jungen Erwachsenen bezüglich der Asymmetrie de-

nen von Erwachsenen ähneln. Für eine Region (temporaler Pol mit linksseitiger Asymmetrie) fand sich in den vorigen Studien bei Erwachsenen (Good et al., 2001; Watkins et al., 2001; Hervé et al., 2006; Takao et al., 2011; Ocklenburg et al., 2016) keine Asymmetrie. Hier bleibt die Frage offen, ob diese Asymmetrie ausschließlich im Kindes- und jungen Erwachsenenalter existiert. In vorliegender Arbeit konnte zudem eine geschlechtsabhängige Asymmetrie in der anterioren Insula gefunden werden: weibliche Probanden weisen hier eine stärkere Asymmetrie auf als männliche. Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Asymmetrie in bestimmten Regionen und den sprachbezogenen Fertigkeiten gefunden werden.

Zusammenfassend lässt sich also für die Volumetrie- und Asymmetrie-Analyse sagen, dass in vorliegender Studie keine strukturellen Korrelate für sprachliche Funktionen gefunden werden konnten. Neben verschiedenen anderen Ursachen für diese Ergebnisse könnten insbesondere die geringe Gruppengröße und die damit einhergehende geringe statistische Power eine Rolle gespielt haben.

In der Lateralisierungs-Analyse konnte festgestellt werden, dass bei der jüngeren Hälfte der Probanden der *Lateralisierungs-Index (LI)* mit dem *Alter* signifikant korrelierte. Bei der älteren Hälfte bzw. bei Betrachtung des gesamten Probandenkollektivs war dies nicht der Fall. Somit konnte diese Studie die Ergebnisse anderer Autoren (Holland et al., 2001; Szaflarski et al., 2006; Everts et al., 2009; Lidzba et al., 2011) bezüglich der zunehmenden Lateralisierung der Sprachproduktion in jüngeren Jahren bestätigen. Es zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang des *LIs* mit den sprachbezogenen Fertigkeiten der jüngeren / älteren Probandengruppe sowie des gesamten Probandenkollektivs. Hieraus kann in Übereinstimmung mit Ressel et al. (2008) und Lidzba et al. (2011) geschlossen werden, dass diese zunehmende Lateralisierung der Sprache in jüngeren Jahren als Reifungseffekt und nicht als Ausdruck besser werdender sprachbezogener Fertigkeiten zu werten ist. Dezidierte Untersuchungen, die die Entwicklung des *LIs* in den Fokus nehmen, speziell die Untersuchung bei Probanden mit rechtsseitiger Sprach-Lateralisierung, wären für die Zukunft interessant.

6 Literaturverzeichnis

- AGUIRRE, G. & D'ESPOSITO, M. (1999): Experimental design for brain fMRI. In: MOONEN, C. & BANDETTINI, P. (Hgg.) *Functional fMRI*. Berlin: Springer, 369-380.
- AMARO JR, E. & BARKER, G. J. (2006): Study design in fMRI: basic principles. In: *Brain and Cognition*, 60(3), 220-232.
- ANDERSSON, J. L., HUTTON, C., ASHBURNER, J., TURNER, R. & FRISTON, K. (2001): Modeling geometric deformations in EPI time series. In: *NeuroImage*, 13(5), 903-919.
- ANNETT, M. (1998): Handedness and cerebral dominance: the right shift theory. In: *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 10(4), 459-469.
- ARDILA, A., BERNAL, B. & ROSSELLI, M. (2014): The elusive role of the left temporal pole (BA38) in language: a preliminary meta-analytic connectivity study. In: *International Journal of Brain Science*. [Online] DOI: 10.1155/2014/946039.
- ARMSTRONG, R. A. (2014): When to use the Bonferroni correction. In: *Ophthalmic & Physiological Optics*, 34(5), 502-508.
- ASHBURNER, J. (2007): A fast diffeomorphic image registration algorithm. In: *NeuroImage*, 38(1), 95-113.
- ASHBURNER, J. & FRISTON, K. J. (2000): Voxel-based morphometry—the methods. In: *NeuroImage*, 11(6), 805-821.
- BADDELEY, A. D. & HITCH, G. (1974): Working memory. In: BOWER, G. H. (Hg.) *Psychology of learning and motivation: Advances in research and theory*, Band 8. New York City, New York: Academic Press, 47-89.
- BEATON, A. A. (1997): The relation of planum temporale asymmetry and morphology of the corpus callosum to handedness, gender, and dyslexia: A review of the evidence. In: *Brain and Language*, 60(2), 255-322.
- BIBERTHALER, P. (2009): Zehn häufige Fragen über Diagnostik mittels Magnetic Resonance Imaging (MRI) von Patienten mit Metallimplantaten. In: *Der Unfallchirurg*, 112(5), 521-524.
- BINDER, J. R., FROST, J. A., HAMMEKE, T. A., BELLGOWAN, P. S., SPRINGER, J. A., KAUFMAN, J. N. & POSSING, E. T. (2000): Human temporal lobe activation by speech and nonspeech sounds. In: *Cerebral Cortex*, 10(5), 512-528.
- BLOCH, F. (1946): Nuclear induction. In: *Physical review*, 70(7-8), 460.
- BORTZ, J. & SCHUSTER, C. (2011): *Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler: Limitierte Sonderausgabe*, Berlin: Springer.
- BRADSHAW, A. R., BISHOP, D. V. & WOODHEAD, Z. V. (2017a): Methodological considerations in assessment of language lateralisation with fMRI: a systematic review. In: *PeerJ*, 5. [Online] DOI: 10.7717/peerj.3557.
- BRADSHAW, A. R., THOMPSON, P. A., WILSON, A. C., BISHOP, D. V. & WOODHEAD, Z. V. (2017b): Measuring language lateralisation with

- different language tasks: a systematic review. In: PeerJ, 5. [Online] DOI: 10.7717/peerj.3929.
- BRAMBATI, S. M., TERMINE, C., RUFFINO, M., STELLA, G., FAZIO, F., CAPPÀ, S. F. & PERANI, D. (2004): Regional reductions of gray matter volume in familial dyslexia. In: *Neurology*, 63(4), 742-745.
- BROCA, P. (1861a): Perte de la parole, ramollissement chronique et destruction partielle du lobe antérieur gauche du cerveau. In: *Bulletins de la Société d'anthropologie de Paris*, 2(1), 235-238.
- BROCA, P. (1861b): Remarques sur le siège de la faculté du langage articulé, suivies d'une observation d'aphémie (perte de la parole). In: *Bulletin et Memoires de la Société anatomique de Paris*, 6, 330-357.
- BROCA, P. (1865): Sur le siège de la faculté du langage articulé (15 juin). In: *Bulletins de la Société d'anthropologie de Paris*, 6, 377-393.
- BROWN, L., SHERBENOU, R. J. & JOHNSEN, S. K. (2010): *Test of nonverbal intelligence: TONI-4*, Austin, Texas: Pro-ed
- BROWN, T. T., LUGAR, H. M., COALSON, R. S., MIEZIN, F. M., PETERSEN, S. E. & SCHLAGGAR, B. L. (2005): Developmental changes in human cerebral functional organization for word generation. In: *Cerebral Cortex*, 15(3), 275-290.
- BROWN, W., ELIEZ, S., MENON, V., RUMSEY, J., WHITE, C. & REISS, A. (2001): Preliminary evidence of widespread morphological variations of the brain in dyslexia. In: *Neurology*, 56(6), 781-783.
- BRYDEN, M. P. (1977): Measuring handedness with questionnaires. In: *Neuropsychologia*, 15(4-5), 617-624.
- BUSHONG, S. C. & CLARKE, G. (2013): *Magnetic resonance imaging: physical and biological principles*, St. Louis, Missouri: Elsevier Mosby.
- BYARS, A. W., HOLLAND, S. K., STRAWSBURG, R. H., BOMMER, W., DUNN, R. S., SCHMITHORST, V. J. & PLANTE, E. (2002): Practical aspects of conducting large-scale functional magnetic resonance imaging studies in children. In: *Journal of Child Neurology*, 17(12), 885-889.
- CARSIN-VU, A., COROUGE, I., COMMOWICK, O., BOUZILLÉ, G., BARILLOT, C., FERRÉ, J.-C. & PROISY, M. (2018): Measurement of pediatric regional cerebral blood flow from 6 months to 15 years of age in a clinical population. In: *European Journal of Radiology*, 101, 38-44.
- CHIKODILI, N. B., ABDULMALIK, M. D., ABISOYE, O. A. & BASHIR, S. A. (2021): Outlier detection in multivariate time series data using a fusion of K-medoid, standardized euclidean distance and Z-score. In: SANJAY, M. & BILKISU, M.-B. (Hgg.) *Information and Communication Technology and Applications. Third International Conference, ICTA 2020*, Minna, Nigeria, November 24–27, 2020, Revised Selected Papers. Berlin: Springer, 259-271.
- CHIRON, C., RAYNAUD, C., MAZIÈRE, B., ZILBOVICIUS, M., LAFLAMME, L., MASURE, M.-C., DULAC, O., BOURGUIGNON, M. & SYROTA, A. (1992): Changes in regional cerebral blood flow during brain maturation in children and adolescents. In: *Journal of Nuclear Medicine*, 33(5), 696-703.

- CHOMSKY, N. (1956): Three models for the description of language. In: IRE Transactions on information theory, 2(3), 113-124.
- COHEN, J. 1988: Statistical power analysis for the behavioral sciences. 2 Aufl. Hillsdale, New Jersey: Erlbaum.
- CRINION, J., TURNER, R., GROGAN, A., HANAKAWA, T., NOPPENY, U., DEVLIN, J. T., ASO, T., URAYAMA, S., FUKUYAMA, H. & STOCKTON, K. (2006): Language control in the bilingual brain. In: Science, 312(5779), 1537-1540.
- CROSSON, B., ZAWACKI, T., BRINSON, G., LU, L. & SADEK, J. R. (1997): Models of subcortical functions in language: Current status. In: Journal of Neurolinguistics, 10(4), 277-300.
- CUADRA, M. B., CAMMOUN, L., BUTZ, T., CUISENAIRE, O. & THIRAN, J. (2005): Comparison and Validation of Tissue Modelization and Statistical Classification Methods in T1-Weighted MR Brain Images. In: IEEE Transactions on Medical Imaging, 24(12), 1548-1565.
- DALE, B. M., BROWN, M. A. & SEMELKA, R. C. (2015): MRI: basic principles and applications, Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons.
- DAVID, O., MAESS, B., ECKSTEIN, K. & FRIEDERICI, A. D. (2011): Dynamic causal modeling of subcortical connectivity of language. In: Journal of Neuroscience, 31(7), 2712-2717.
- DEHAENE-LAMBERTZ, G., DEHAENE, S. & HERTZ-PANNIER, L. (2002): Functional neuroimaging of speech perception in infants. In: Science, 298(5600), 2013-2015.
- DERRIDA, J. (1968): Sémiologie et grammatologie. In: Social Science Information, 7(3), 133-148.
- DESMOND, J. E. & FIEZ, J. A. (1998): Neuroimaging studies of the cerebellum: language, learning and memory. In: Trends in Cognitive Sciences, 2(9), 355-362.
- DEVLIN, J. T., JAMISON, H. L., GONNERMAN, L. M. & MATTHEWS, P. M. (2006): The role of the posterior fusiform gyrus in reading. In: Journal of Cognitive Neuroscience, 18(6), 911-922.
- DONALDSON, D. I. & BUCKNER, R. L. (2001): Effective paradigm design. In: JEZZARD, P., MATTHEWS, P. M. & SMITH, S. M. (Hgg.) Functional MRI: An Introduction to Methods. Oxford: Oxford University Press, 177-195.
- DRAGANSKI, B., GASER, C., BUSCH, V., SCHUIERER, G., BOGDAHN, U. & MAY, A. (2004): Neuroplasticity: changes in grey matter induced by training. In: Nature, 427(6972), 311-312.
- DUNN, L. M., DUNN, D. M. & BULHELLER, S. (2003): Peabody Picture Vocabulary Test: PPVT, Frankfurt am Main: Swets Test Services.
- EBNER, K., LIDZBA, K., HAUSER, T.-K. & WILKE, M. (2011): Assessing language and visuospatial functions with one task: a "dual use" approach to performing fMRI in children. In: NeuroImage, 58(3), 923-929.
- ECKERT, M. A., BERNINGER, V. W., VADEN JR, K. I., GEBREGZIABHER, M. & TSU, L. (2016): Gray matter features of reading disability: a combined meta-analytic and direct analysis approach. In: eNeuro, 3(1). [Online] DOI: 10.1523/ENEURO.0103-15.2015.

- ECKERT, M. A., LEONARD, C. M., WILKE, M., ECKERT, M., RICHARDS, T., RICHARDS, A. & BERNINGER, V. (2005): Anatomical signatures of dyslexia in children: unique information from manual and voxel based morphometry brain measures. In: *Cortex*, 41(3), 304-315.
- ECKERT, M. A., LOMBARDINO, L. J., WALCZAK, A. R., BONIHLA, L., LEONARD, C. M. & BINDER, J. R. (2008): Manual and automated measures of superior temporal gyrus asymmetry: concordant structural predictors of verbal ability in children. In: *NeuroImage*, 41(3), 813-822.
- ELIEZ, S., RUMSEY, J. M., GIEDD, J. N., SCHMITT, J. E., PATWARDHAN, A. J. & REISS, A. L. (2000): Morphological alteration of temporal lobe gray matter in dyslexia: an MRI study. In: *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*, 41(5), 637-644.
- ELLIS, N. (1990): Reading, phonological skills and short-term memory: interactive tributaries of development. In: *Journal of Research in Reading*, 13(2), 107-122.
- ERASMUS, L., HURTER, D., NAUDÉ, M., KRITZINGER, H. & ACHO, S. (2004): A short overview of MRI artefacts. In: *SA Journal of Radiology*, 8(2), 13-17.
- ESSER, G. & WYSCHKON, A. (2010): Potsdam-Illinois Test für psycholinguistische Fähigkeiten: P-ITPA. Deutsche Fassung des Illinois Test of Psycholinguistic Abilities, (ITPA-3) von D.D. Hammill, N. Mather & R. Roberts, Göttingen: Hogrefe.
- EVERTS, R., LIDZBA, K., WILKE, M., KIEFER, C., MORDASINI, M., SCHROTH, G., PERRIG, W. & STEINLIN, M. (2009): Strengthening of laterality of verbal and visuospatial functions during childhood and adolescence. In: *Human Brain Mapping*, 30(2), 473-483.
- FAROKHIAN, F., BEHESHTI, I., SONE, D. & MATSUDA, H. (2017): Comparing CAT12 and VBM8 for detecting brain morphological abnormalities in temporal lobe epilepsy. In: *Frontiers in Neurology*, 8. [Online] DOI: 10.3389/fneur.2017.00428.
- FERNANDEZ, V. G., STUEBING, K., JURANEK, J. & FLETCHER, J. M. (2013): Volumetric analysis of regional variability in the cerebellum of children with dyslexia. In: *The Cerebellum*, 12(6), 906-915.
- FIORI, S., BIAGI, L., CECCHI, P., CIONI, G., BEANI, E., TOSETTI, M., COSOTTINI, M. & GUZZETTA, A. (2018): Potentials of ultrahigh-field MRI for the study of somatosensory reorganization in congenital hemiplegia. In: *Neural Plasticity*. [Online] DOI: 10.1155/2018/8472807.
- FOUCAULT, M. (1971): *L'ordre du discours*, Paris: Gallimard
- FOUNDAS, A. L., BOLLICH, A. M., COREY, D. M., HURLEY, M. & HEILMAN, K. M. (2001): Anomalous anatomy of speech–language areas in adults with persistent developmental stuttering. In: *Neurology*, 57(2), 207-215.
- FOX, P. T. & RAICHLE, M. E. (1986): Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 83(4), 1140-1144.
- FREILICH, E. R. & GAILLARD, W. D. (2010): Utility of functional MRI in pediatric neurology. In: *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 10(1), 40-46.

- FRIEDERICI, A. D. (2003): Neurobiologische Grundlagen der Sprache, Berlin: Springer.
- FRISTON, K. J., FRITH, C. D., FRACKOWIAK, R. S. & TURNER, R. (1995): Characterizing dynamic brain responses with fMRI: a multivariate approach. In: *NeuroImage*, 2(2), 166-172.
- FRISTON, K. J., HOLMES, A. P., WORSLEY, K. J., POLINE, J. P., FRITH, C. D. & FRACKOWIAK, R. S. (1994): Statistical parametric maps in functional imaging: a general linear approach. In: *Human Brain Mapping*, 2(4), 189-210.
- FROST, J. A., BINDER, J. R., SPRINGER, J. A., HAMMEKE, T. A., BELLGOWAN, P. S., RAO, S. M. & COX, R. W. (1999): Language processing is strongly left lateralized in both sexes: Evidence from functional MRI. In: *Brain*, 122(2), 199-208.
- GAILLARD, W. D., SACHS, B. C., WHITNAH, J. R., AHMAD, Z., BALSAMO, L. M., PETRELLA, J. R., BRANIECKI, S. H., MCKINNEY, C. M., HUNTER, K. & XU, B. (2003): Developmental aspects of language processing: fMRI of verbal fluency in children and adults. In: *Human Brain Mapping*, 18(3), 176-185.
- GALABURDA, A. M. & KEMPER, T. L. (1979): Cytoarchitectonic abnormalities in developmental dyslexia: a case study. In: *Annals of Neurology*, 6(2), 94-100.
- GALABURDA, A. M., LEMAY, M., KEMPER, T. L. & GESCHWIND, N. (1978): Right-left asymmetries in the brain. In: *Science*, 199(4331), 852-856.
- GATHERCOLE, S. E. & BADDELEY, A. D. (1993): Phonological working memory: A critical building block for reading development and vocabulary acquisition? In: *European Journal of Psychology of Education*, 8(3), 259-272.
- GENNATAS, E. D., AVANTS, B. B., WOLF, D. H., SATTERTHWAITE, T. D., RUPAREL, K., CIRIC, R., HAKONARSON, H., GUR, R. E. & GUR, R. C. (2017): Age-related effects and sex differences in gray matter density, volume, mass, and cortical thickness from childhood to young adulthood. In: *Journal of Neuroscience*, 37(20), 5065-5073.
- GESCHWIND, N. & GALABURDA, A. M. (1985a): Cerebral lateralization: Biological mechanisms, associations, and pathology: I. A hypothesis and a program for research. In: *Archives of Neurology*, 42(5), 428-459.
- GESCHWIND, N. & GALABURDA, A. M. (1985b): Cerebral lateralization: Biological mechanisms, associations, and pathology: II. A hypothesis and a program for research. In: *Archives of Neurology*, 42(6), 521-552.
- GESCHWIND, N. & LEVITSKY, W. (1968): Human brain: left-right asymmetries in temporal speech region. In: *Science*, 161(3837), 186-187.
- GOH, R. H., SOMERS, S., JURRIAANS, E. & YU, J. (1999): Magnetic resonance imaging. Application to family practice. In: *Canadian Family Physician*, 45, 2118.
- GOLESTANI, N., PAUS, T. & ZATORRE, R. J. (2002): Anatomical correlates of learning novel speech sounds. In: *Neuron*, 35(5), 997-1010.
- GOOD, C. D., JOHNSRUDE, I., ASHBURNER, J., HENSON, R. N., FRISTON, K. J. & FRACKOWIAK, R. S. (2001): Cerebral asymmetry and the effects of sex and handedness on brain structure: a voxel-based morphometric

- analysis of 465 normal adult human brains. In: *NeuroImage*, 14(3), 685-700.
- GREHN, J. (1968): *Elektromagnetische Induktion und elektromagnetische Wellen*. PSSC Physik. Berlin: Springer, 508-528.
- GROGAN, A., GREEN, D. W., ALI, N., CRINION, J. T. & PRICE, C. J. (2009): Structural correlates of semantic and phonemic fluency ability in first and second languages. In: *Cerebral Cortex*, 19(11), 2690-2698.
- GROVER, V. P., TOGNARELLI, J. M., CROSSEY, M. M., COX, I. J., TAYLOR-ROBINSON, S. D. & MCPHAIL, M. J. (2015): Magnetic resonance imaging: principles and techniques: lessons for clinicians. In: *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*, 5(3), 246-255.
- GRUBB JR, R. L., RAICHLE, M. E., EICHLING, J. O. & TER-POGOSSIAN, M. M. (1974): The effects of changes in PaCO₂ cerebral blood volume, blood flow, and vascular mean transit time. In: *Stroke*, 5(5), 630-639.
- HAMMERS, A., ALLOM, R., KOEPP, M. J., FREE, S. L., MYERS, R., LEMIEUX, L., MITCHELL, T. N., BROOKS, D. J. & DUNCAN, J. S. (2003): Three-dimensional maximum probability atlas of the human brain, with particular reference to the temporal lobe. In: *Human Brain Mapping*, 19(4), 224-247.
- HAMMILL, D. D., MATHER, N. & ROBERTS, R. (2001): *ITPA-3: Illinois Test of Psycholinguistic Abilities*, Austin, Texas: Pro-ed.
- HERVÉ, P.-Y., CRIVELLO, F., PERCHEY, G., MAZOYER, B. & TZOURIO-MAZOYER, N. (2006): Handedness and cerebral anatomical asymmetries in young adult males. In: *NeuroImage*, 29(4), 1066-1079.
- HICKOK, G. (2009): The functional neuroanatomy of language. In: *Physics of Life Reviews*, 6(3), 121-143.
- HICKOK, G. & POEPEL, D. (2004): Dorsal and ventral streams: a framework for understanding aspects of the functional anatomy of language. In: *Cognition*, 92(1-2), 67-99.
- HICKOK, G. & POEPEL, D. (2007): The cortical organization of speech processing. In: *Nature Reviews Neuroscience*, 8(5), 393-402.
- HOEFT, F., MEYLER, A., HERNANDEZ, A., JUEL, C., TAYLOR-HILL, H., MARTINDALE, J. L., MCMILLON, G., KOLCHUGINA, G., BLACK, J. M. & FAIZI, A. (2007): Functional and morphometric brain dissociation between dyslexia and reading ability. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(10), 4234-4239.
- HOLLAND, S. K., PLANTE, E., BYARS, A. W., STRAWSBURG, R. H., SCHMITHORST, V. J. & BALL JR, W. S. (2001): Normal fMRI brain activation patterns in children performing a verb generation task. In: *NeuroImage*, 14(4), 837-843.
- HOLLAND, S. K., VANNEST, J., MECOLI, M., JACOLA, L. M., TILLEMA, J.-M., KARUNANAYAKA, P. R., SCHMITHORST, V. J., YUAN, W., PLANTE, E. & BYARS, A. W. (2007): Functional MRI of language lateralization during development in children. In: *International Journal of Audiology*, 46(9), 533-551.
- HUGDAHL, K. (2005): Symmetry and asymmetry in the human brain. In: *European Review*, 13(S2), 119-133.

- ILG, R., WOHLSCHLÄGER, A. M., GASER, C., LIEBAU, Y., DAUNER, R., WÖLLER, A., ZIMMER, C., ZIHL, J. & MÜHLAU, M. (2008): Gray matter increase induced by practice correlates with task-specific activation: a combined functional and morphometric magnetic resonance imaging study. In: *Journal of Neuroscience*, 28(16), 4210-4215.
- JAKOBSON, R. (1960): Linguistics and poetics. In: SEBEOK, T. (Hg.) *Style in language*. Cambridge, Massachusetts: MIT Press, 350-377.
- JÄNCKE, L., SCHLAUG, G., HUANG, Y. & STEINMETZ, H. (1994): Asymmetry of the planum parietale. In: *NeuroReport*, 5(9), 1161-1163.
- JÄNCKE, L., WÜSTENBERG, T., SCHEICH, H. & HEINZE, H.-J. (2002): Phonetic perception and the temporal cortex. In: *NeuroImage*, 15(4), 733-746.
- JANSEN, A., FLÖEL, A., VAN RANDENBORGH, J., KONRAD, C., ROTTE, M., FÖRSTER, A. F., DEPPE, M. & KNECHT, S. (2005): Crossed cerebro-cerebellar language dominance. In: *Human Brain Mapping*, 24(3), 165-172.
- JEZZARD, P. & BALABAN, R. S. (1995): Correction for geometric distortion in echo planar images from B0 field variations. In: *Magnetic Resonance in Medicine*, 34(1), 65-73.
- JOSEPH, J., NOBLE, K. & EDEN, G. (2001): The neurobiological basis of reading. In: *Journal of Learning Disabilities*, 34(6), 566-579.
- KLEIN, A., ANDERSSON, J., ARDEKANI, B. A., ASHBURNER, J., AVANTS, B., CHIANG, M.-C., CHRISTENSEN, G. E., COLLINS, D. L., GEE, J. & HELLIER, P. (2009): Evaluation of 14 nonlinear deformation algorithms applied to human brain MRI registration. In: *NeuroImage*, 46(3), 786-802.
- KNECHT, S., DRÄGER, B., DEPPE, M., BOBE, L., LOHMANN, H., FLÖEL, A., RINGELSTEIN, E.-B. & HENNINGSEN, H. (2000): Handedness and hemispheric language dominance in healthy humans. In: *Brain*, 123(12), 2512-2518.
- KNECHT, S., DRÄGER, B., FLÖEL, A., LOHMANN, H., BREITENSTEIN, C., DEPPE, M., HENNINGSEN, H. & RINGELSTEIN, E.-B. (2001): Behavioural relevance of atypical language lateralization in healthy subjects. In: *Brain*, 124(8), 1657-1665.
- KRAFENICK, A. J., FLOWERS, D. L., NAPOLIELLO, E. M. & EDEN, G. F. (2011): Gray matter volume changes following reading intervention in dyslexic children. In: *NeuroImage*, 57(3), 733-741.
- KREMERS, C. (2017): Magnetresonanztomographie (MRT). In: KAHL-SCHOLZ, M. & VOCKELMANN, C. (Hgg.) *Basiswissen Radiologie*. Berlin: Springer, 55-70.
- KRONBICHLER, M., WIMMER, H., STAFFEN, W., HUTZLER, F., MAIR, A. & LADURNER, G. (2008): Developmental dyslexia: gray matter abnormalities in the occipitotemporal cortex. In: *Human Brain Mapping*, 29(5), 613-625.
- KUJALA, T., SIHVONEN, A. J., THIEDE, A., PALO-OJA, P., VIRTALA, P., NUMMINEN, J. & LAASONEN, M. (2021): Voxel and surface based whole brain analysis shows reading skill associated grey matter abnormalities in dyslexia. In: *Scientific Reports*, 11(1), 1-9.

- KURTH, F., GASER, C. & LUDERS, E. (2015): A 12-step user guide for analyzing voxel-wise gray matter asymmetries in statistical parametric mapping (SPM). In: *Nature Protocols*, 10(2), 293-304.
- LARSEN, J. P., HØIEN, T., LUNDBERG, I. & ØDEGAARD, H. (1990): MRI evaluation of the size and symmetry of the planum temporale in adolescents with developmental dyslexia. In: *Brain and Language*, 39(2), 289-301.
- LAUTERBUR, P. C. (1973): Image formation by induced local interactions: examples employing nuclear magnetic resonance. In: *Nature*, 242(5394), 190-191.
- LEE, B. C., KUPPUSAMY, K., GRUENEICH, R., EL-GHAZZAWY, O., GORDON, R. E., LIN, W. & HAACKE, E. M. (1999): Hemispheric language dominance in children demonstrated by functional magnetic resonance imaging. In: *Journal of Child Neurology*, 14(2), 78-82.
- LEE, D., SWANSON, S. J., SABSEVITZ, D. S., HAMMEKE, T. A., WINSTANLEY, F. S., POSSING, E. T. & BINDER, J. R. (2008): Functional MRI and Wada studies in patients with interhemispheric dissociation of language functions. In: *Epilepsy & Behavior*, 13(2), 350-356.
- LEE, H., DEVLIN, J. T., SHAKESHAFT, C., STEWART, L. H., BRENNAN, A., GLENSMAN, J., PITCHER, K., CRINION, J., MECHELLI, A. & FRACKOWIAK, R. S. (2007): Anatomical traces of vocabulary acquisition in the adolescent brain. In: *Journal of Neuroscience*, 27(5), 1184-1189.
- LEMAY, M. (1977): Asymmetries of the skull and handedness: Phrenology revisited. In: *Journal of the Neurological Sciences*, 32(2), 243-253.
- LEMIEUX, L., SALEK-HADDADI, A., LUND, T. E., LAUFS, H. & CARMICHAEL, D. (2007): Modelling large motion events in fMRI studies of patients with epilepsy. In: *Magnetic Resonance Imaging*, 25(6), 894-901.
- LENROOT, R. K. & GIEDD, J. N. (2006): Brain development in children and adolescents: insights from anatomical magnetic resonance imaging. In: *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 30(6), 718-729.
- LEONARD, C. M., ECKERT, M. A., LOMBARDINO, L. J., OAKLAND, T., KRANZLER, J., MOHR, C. M., KING, W. M. & FREEMAN, A. (2001): Anatomical risk factors for phonological dyslexia. In: *Cerebral Cortex*, 11(2), 148-157.
- LICHTHEIM, L. (1885): On aphasia. In: *Brain*, 7, 433-484.
- LIDZBA, K., KÜPPER, H., KLUGER, G. & STAUDT, M. (2017): The time window for successful right-hemispheric language reorganization in children. In: *European Journal of Paediatric Neurology*, 21(5), 715-721.
- LIDZBA, K., SCHWILLING, E., GRODD, W., KRÄGELOH-MANN, I. & WILKE, M. (2011): Language comprehension vs. language production: age effects on fMRI activation. In: *Brain and Language*, 119(1), 6-15.
- LINKERSDÖRFER, J., LONNEMANN, J., LINDBERG, S., HASSELHORN, M. & FIEBACH, C. J. (2012): Grey matter alterations co-localize with functional abnormalities in developmental dyslexia: an ALE meta-analysis. In: *PLOS ONE* 7(8). [Online] DOI: 10.1371/journal.pone.0043122.

- LIU, F., DUAN, Y., PETERSON, B. S., ASLLANI, I., ZELAYA, F., LYTHGOE, D. & KANGARLU, A. (2018): Resting state cerebral blood flow with arterial spin labeling MRI in developing human brains. In: *European Journal of Paediatric Neurology*, 22(4), 642-651.
- LUDERS, E., KURTH, F., TOGA, A. W., NARR, K. L. & GASER, C. (2013): Meditation effects within the hippocampal complex revealed by voxel-based morphometry and cytoarchitectonic probabilistic mapping. In: *Frontiers in Psychology*, 4, 398. [Online] DOI: 10.3389/fpsyg.2013.00398.
- LUND, T. E., NØRGAARD, M. D., ROSTRUP, E., ROWE, J. B. & PAULSON, O. B. (2005): Motion or activity: their role in intra-and inter-subject variation in fMRI. In: *NeuroImage*, 26(3), 960-964.
- MAGUIRE, E. A., GADIAN, D. G., JOHNSRUDE, I. S., GOOD, C. D., ASHBURNER, J., FRACKOWIAK, R. S. & FRITH, C. D. (2000): Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 97(8), 4398-4403.
- MANJÓN, J. V., COUPÉ, P., MARTÍ-BONMATÍ, L., COLLINS, D. L. & ROBLES, M. (2010): Adaptive non-local means denoising of MR images with spatially varying noise levels. In: *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 31(1), 192-203.
- MARCAR, V. L., STRÄSSLE, A. E., LOENNEKER, T., SCHWARZ, U. & MARTIN, E. (2004): The influence of cortical maturation on the BOLD response: an fMRI study of visual cortex in children. In: *Pediatric Research*, 56(6), 967-974.
- MÁTÉ, A., LIDZBA, K., HAUSER, T.-K., STAUDT, M. & WILKE, M. (2016): A "one size fits all" approach to language fMRI: increasing specificity and applicability by adding a self-paced component. In: *Experimental Brain Research*, 234(3), 673-684.
- MAZOYER, B., ZAGO, L., JOBARD, G., CRIVELLO, F., JOLIOT, M., PERCHEY, G., MELLET, E., PETIT, L. & TZOURIO-MAZOYER, N. (2014): Gaussian mixture modeling of hemispheric lateralization for language in a large sample of healthy individuals balanced for handedness. In: *PLoS ONE*, 9(6). [Online] DOI: 10.1371/journal.pone.0101165.
- MCCANDLISS, B. D., COHEN, L. & DEHAENE, S. (2003): The visual word form area: expertise for reading in the fusiform gyrus. In: *Trends in Cognitive Sciences*, 7(7), 293-299.
- MECHELLI, A., CRINION, J. T., NOPPENY, U., O'DOHERTY, J., ASHBURNER, J., FRACKOWIAK, R. S. & PRICE, C. J. (2004): Neurolinguistics: structural plasticity in the bilingual brain. In: *Nature*, 431(7010), 757.
- MEIBAUER, J., DEMSKE, U., GEILFUß-WOLFGANG, J., PAFEL, J., RAMERS, K. H., ROTHWEILER, M. & STEINBACH, M. (2015): Einführung in die germanistische Linguistik, Berlin: Springer.
- MELLET, E., ZAGO, L., JOBARD, G., CRIVELLO, F., PETIT, L., JOLIOT, M., MAZOYER, B. & TZOURIO-MAZOYER, N. (2014): Weak language lateralization affects both verbal and spatial skills: An fMRI study in 297 subjects. In: *Neuropsychologia*, 65, 56-62.

- MÖLLENHOFF, K., OROS-PEUSQUENS, A.-M. & SHAH, N. J. (2012): Introduction to the basics of magnetic resonance imaging. In: GRÜNDER, G. (Hg.) *Molecular Imaging in the Clinical Neurosciences*. Berlin: Springer, 75-98.
- MÜLLER, H. M. (2013): *Psycholinguistik - Neurolinguistik*, Stuttgart: UTB.
- MÜLLER, I. (2003): Stellenwert der Kinderneurologie im interdisziplinären Ansatz der Frühförderung. In: *Kindheit und Entwicklung*, 12(1), 3-11.
- MURDOCH, B. E. (2010): The cerebellum and language: historical perspective and review. In: *Cortex*, 46(7), 858-868.
- NADKARNI, T. N., ANDREOLI, M. J., NAIR, V. A., YIN, P., YOUNG, B. M., KUNDU, B., PANKRATZ, J., RADTKE, A., HOLDSWORTH, R. & KUO, J. S. (2015): Usage of fMRI for pre-surgical planning in brain tumor and vascular lesion patients: task and statistical threshold effects on language lateralization. In: *NeuroImage: Clinical*, 7, 415-423.
- NICOLSON, R. I. & FAWCETT, A. J. (2011): Dyslexia, dysgraphia, procedural learning and the cerebellum. In: *Cortex*, 47(1), 117-127.
- NITHART, C., DEMONT, E., METZ-LUTZ, M. N., MAJERUS, S., PONCELET, M. & LEYBAERT, J. (2011): Early contribution of phonological awareness and later influence of phonological memory throughout reading acquisition. In: *Journal of Research in Reading*, 34(3), 346-363.
- O'SHAUGHNESSY, E. S., BERL, M. M., MOORE, E. N. & GAILLARD, W. D. (2008): Pediatric functional magnetic resonance imaging (fMRI): issues and applications. In: *Journal of Child Neurology*, 23(7), 791-801.
- OCKLENBURG, S., FRIEDRICH, P., GÜNTÜRKÜN, O. & GENC, E. (2016): Voxel-wise grey matter asymmetry analysis in left-and right-handers. In: *Neuroscience Letters*, 633, 210-214.
- OGAWA, S., LEE, T.-M., KAY, A. R. & TANK, D. W. (1990a): Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 87(24), 9868-9872.
- OGAWA, S., LEE, T. M., NAYAK, A. S. & GLYNN, P. (1990b): Oxygenation-sensitive contrast in magnetic resonance image of rodent brain at high magnetic fields. In: *Magnetic Resonance in Medicine*, 14(1), 68-78.
- PAULING, L. & CORYELL, C. D. (1936): The magnetic properties and structure of hemoglobin, oxyhemoglobin and carbonmonoxyhemoglobin. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 22(4), 210-216.
- PENFIELD, W. & ROBERTS, L. (2014): *Speech and brain mechanisms*, Princeton, New Jersey: Princeton University Press.
- PETERSEN, S. E., FOX, P. T., POSNER, M. I., MINTUN, M. & RAICHLE, M. E. (1989): Positron emission tomographic studies of the processing of single words. In: *Journal of Cognitive Neuroscience*, 1(2), 153-170.
- PREIN, G., KLUGE, S. & KELLE, U. (1994): Strategien zur Sicherung und Repräsentativität und Stichprobenvalidität bei kleinen Samples. (Arbeitspapier / Sfb 186, 18), Bremen: Universität Bremen, SFB 186 Statuspassagen und Risikolagen im Lebensverlauf.
- PRICE, C., WISE, R., RAMSAY, S., FRISTON, K., HOWARD, D., PATTERSON, K. & FRACKOWIAK, R. (1992): Regional response

- differences within the human auditory cortex when listening to words. In: *Neuroscience Letters*, 146(2), 179-182.
- PRICE, C. J., MOORE, C. J., HUMPHREYS, G. W. & WISE, R. J. (1997): Segregating semantic from phonological processes during reading. In: *Journal of Cognitive Neuroscience*, 9(6), 727-733.
- PUGH, K. R., MENCL, W. E., JENNER, A. R., KATZ, L., FROST, S. J., LEE, J. R., SHAYWITZ, S. E. & SHAYWITZ, B. A. (2000): Functional neuroimaging studies of reading and reading disability (developmental dyslexia). In: *Mental retardation and developmental disabilities research reviews*, 6(3), 207-213.
- PURCELL, E. M., TORREY, H. C. & POUND, R. V. (1946): Resonance absorption by nuclear magnetic moments in a solid. In: *Physical Review*, 69(1-2), 37-38.
- RACZKOWSKI, D., KALAT, J. W. & NEBES, R. (1974): Reliability and validity of some handedness questionnaire items. In: *Neuropsychologia*, 12(1), 43-47.
- RAE, C., HARASTY, J. A., DZENDROWSKYJ, T. E., TALCOTT, J. B., SIMPSON, J. M., BLAMIRE, A. M., DIXON, R. M., LEE, M. A., THOMPSON, C. H. & STYLES, P. (2002): Cerebellar morphology in developmental dyslexia. In: *Neuropsychologia*, 40(8), 1285-1292.
- RAJAPAKSE, J. C., GIEDD, J. N. & RAPOPORT, J. L. (1997): Statistical approach to segmentation of single-channel cerebral MR images. In: *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 16(2), 176-186.
- REGAL, W. & NANUT, M. (2008): Franz Joseph Gall und seine "sprechenden Schedel" schufen die Grundlagen der modernen Neurowissenschaften. In: *Wiener Medizinische Wochenschrift*, 158(11), 314-319.
- RESSEL, V., WILKE, M., LIDZBA, K., LUTZENBERGER, W. & KRÄGELOHMANN, I. (2008): Increases in language lateralization in normal children as observed using magnetoencephalography. In: *Brain and Language*, 106(3), 167-176.
- RICHARDSON, F. M. & PRICE, C. J. (2009): Structural MRI studies of language function in the undamaged brain. In: *Brain Structure and Function*, 213(6), 511-523.
- RICHARDSON, F. M., RAMSDEN, S., ELLIS, C., BURNETT, S., MEGNIN, O., CATMUR, C., SCHOFIELD, T. M., LEFF, A. P. & PRICE, C. J. (2011): Auditory short-term memory capacity correlates with gray matter density in the left posterior STS in cognitively normal and dyslexic adults. In: *Journal of Cognitive Neuroscience*, 23(12), 3746-3756.
- RICHARDSON, F. M., THOMAS, M. S., FILIPPI, R., HARTH, H. & PRICE, C. J. (2010): Contrasting effects of vocabulary knowledge on temporal and parietal brain structure across lifespan. In: *Journal of Cognitive Neuroscience*, 22(5), 943-954.
- RICHLAN, F., KRONBICHLER, M. & WIMMER, H. (2013): Structural abnormalities in the dyslexic brain: A meta-analysis of voxel-based morphometry studies. In: *Human Brain Mapping*, 34(11), 3055-3065.
- RÖDER, B., STOCK, O., NEVILLE, H., BIEN, S. & RÖSLER, F. (2002): Brain activation modulated by the comprehension of normal and pseudo-word

- sentences of different processing demands: a functional magnetic resonance imaging study. In: *NeuroImage*, 15(4), 1003-1014.
- RORDEN, C., KARNATH, H.-O. & BONILHA, L. (2007): Improving lesion-symptom mapping. In: *Journal of Cognitive Neuroscience*, 19(7), 1081-1088.
- SAUSSURE, F. D. (1916): *Cours de linguistique générale*, Paris: Payot.
- SCHAPIRO, M. B., SCHMITHORST, V. J., WILKE, M., BYARS, A. W., STRAWSBURG, R. H. & HOLLAND, S. K. (2004): BOLD-fMRI signal increases with age in selected brain regions in children. In: *NeuroReport*, 15(17), 2575-2578.
- SCHNEIDER, B., WEHMEYER, M. & GRÖTZBACH, H. (2014): Auf der Suche nach der Sprache im Gehirn. In: WEHMEYER, M. & GRÖTZBACH, H. (Hgg.) *Aphasie: Wege aus dem Sprachdschungel*. Berlin: Springer, 65-78.
- SCHÖLER, H. & WELLING, A. (2007): *Sonderpädagogik der Sprache*, Göttingen: Hogrefe
- SEDGWICK, P. (2012): Multiple significance tests: the Bonferroni correction. In: *BMJ*, 344. [Online] DOI: 10.1136/bmj.e509.
- SILANI, G., FRITH, U., DEMONET, J.-F., FAZIO, F., PERANI, D., PRICE, C., FRITH, C. & PAULESU, E. (2005): Brain abnormalities underlying altered activation in dyslexia: a voxel based morphometry study. In: *Brain*, 128(10), 2453-2461.
- SOLOMAN, S. R. & SAWILOWSKY, S. S. (2009): Impact of rank-based normalizing transformations on the accuracy of test scores. In: *Journal of Modern Applied Statistical Methods*, 8(2), 448-462.
- SOWELL, E. R., THOMPSON, P. M., HOLMES, C. J., JERNIGAN, T. L. & TOGA, A. W. (1999): In vivo evidence for post-adolescent brain maturation in frontal and striatal regions. In: *Nature Neuroscience*, 2(10), 859-861.
- STEINBRINK, C., VOGT, K., KASTRUP, A., MÜLLER, H.-P., JUENGLING, F., KASSUBEK, J. & RIECKER, A. (2008): The contribution of white and gray matter differences to developmental dyslexia: insights from DTI and VBM at 3.0 T. In: *Neuropsychologia*, 46(13), 3170-3178.
- SZAFLARSKI, J. P., BINDER, J. R., POSSING, E. T., MCKIERNAN, K. A., WARD, B. D. & HAMMEKE, T. A. (2002): Language lateralization in left-handed and ambidextrous people: fMRI data. In: *Neurology*, 59(2), 238-244.
- SZAFLARSKI, J. P., HOLLAND, S. K., SCHMITHORST, V. J. & BYARS, A. W. (2006): fMRI study of language lateralization in children and adults. In: *Human Brain Mapping*, 27(3), 202-212.
- SZAFLARSKI, J. P., RAJAGOPAL, A., ALTAYE, M., BYARS, A. W., JACOLA, L., SCHMITHORST, V. J., SCHAPIRO, M. B., PLANTE, E. & HOLLAND, S. K. (2012): Left-handedness and language lateralization in children. In: *Brain Research*, 1433, 85-97.
- TAKAO, H., ABE, O., YAMASUE, H., AOKI, S., SASAKI, H., KASAI, K., YOSHIOKA, N. & OHTOMO, K. (2011): Gray and white matter asymmetries in healthy individuals aged 21–29 years: A voxel-based

- morphometry and diffusion tensor imaging study. In: *Human Brain Mapping*, 32(10), 1762-1773.
- TESZNER, D. (1972): L'asymétrie droite-gauche du planum temporale; á propos de l'étude anatomique de 100 cerveaux. In: *Revue Neurologique*, 146, 444-449.
- THAKKAR, I., ARRAÑO-CARRASCO, L., CORTES-RIVERA, B., ZUNINO-PESCE, R., MERY-MUÑOZ, F., RODRIGUEZ-FERNÁNDEZ, M., SMITS, M. & MENDEZ-ORELLANA, C. (2022): Alternative language paradigms for functional magnetic resonance imaging as presurgical tools for inducing crossed cerebro-cerebellar language activations in brain tumor patients. In: *European Radiology*, 32(1), 300-307.
- THOMASON, M. E., BURROWS, B. E., GABRIELI, J. D. & GLOVER, G. H. (2005): Breath holding reveals differences in fMRI BOLD signal in children and adults. In: *NeuroImage*, 25(3), 824-837.
- TOHKA, J., ZIJDENBOS, A. & EVANS, A. (2004): Fast and robust parameter estimation for statistical partial volume models in brain MRI. In: *NeuroImage*, 23(1), 84-97.
- TUNMER, W. E. & HOOVER, W. A. (1993): Phonological recoding skill and beginning reading. In: *Reading and Writing*, 5(2), 161-179.
- VAN ETTINGER-VEENSTRA, H. M., RAGNEHED, M., HÄLLGREN, M., KARLSSON, T., LANDTBLOM, A.-M., LUNDBERG, P. & ENGSTRÖM, M. (2010): Right-hemispheric brain activation correlates to language performance. In: *NeuroImage*, 49(4), 3481-3488.
- VAN GEUNS, R.-J. M., WIELOPOLSKI, P. A., DE BRUIN, H. G., RENSING, B. J., VAN OOIJEN, P. M., HULSHOFF, M., OUDKERK, M. & DE FEYTER, P. J. (1999): Basic principles of magnetic resonance imaging. In: *Progress in Cardiovascular Diseases*, 42(2), 149-156.
- VINCKENBOSCH, E., ROBICHON, F. & ELIEZ, S. (2005): Gray matter alteration in dyslexia: converging evidence from volumetric and voxel-by-voxel MRI analyses. In: *Neuropsychologia*, 43(3), 324-331.
- WADA, J. A., CLARKE, R. & HAMM, A. (1975): Cerebral hemispheric asymmetry in humans: Cortical speech zones in 100 adult and 100 infant brains. In: *Archives of Neurology*, 32(4), 239-246.
- WAHL, M., MARZINZIK, F., FRIEDERICI, A. D., HAHNE, A., KUPSCH, A., SCHNEIDER, G.-H., SADDY, D., CURIO, G. & KLOSTERMANN, F. (2008): The human thalamus processes syntactic and semantic language violations. In: *Neuron*, 59(5), 695-707.
- WATKINS, K. E., PAUS, T., LERCH, J. P., ZIJDENBOS, A., COLLINS, D. L., NEELIN, P., TAYLOR, J., WORSLEY, K. J. & EVANS, A. C. (2001): Structural asymmetries in the human brain: a voxel-based statistical analysis of 142 MRI scans. In: *Cerebral Cortex*, 11(9), 868-877.
- WERNICKE, C. (1874): *Der aphasische Symptomencomplex. Eine psychologische Studie auf anatomischer Basis*, Breslau: Cohn & Weigert.
- WILKE, M. (2012): An alternative approach towards assessing and accounting for individual motion in fMRI timeseries. In: *NeuroImage*, 59(3), 2062-2072.

- WILKE, M., GROESCHEL, S., LORENZEN, A., RONA, S., SCHUHMANN, M. U., ERNEMANN, U. & KRÄGELOH-MANN, I. (2018): Clinical application of advanced MR methods in children: points to consider. In: *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 5(11), 1434-1455.
- WILKE, M., HOLLAND, S. K., ALTAYE, M. & GASER, C. (2008): Template-O-Matic: a toolbox for creating customized pediatric templates. In: *NeuroImage*, 41(3), 903-913.
- WILKE, M., HOLLAND, S. K., MYSEROS, J. S., SCHMITHORST, V. J. & BALL, W. (2003): Functional magnetic resonance imaging in pediatrics. In: *Neuropediatrics*, 34(5), 225-233.
- WILKE, M., KOWATCH, R. A., DELBELLO, M. P., MILLS, N. P. & HOLLAND, S. K. (2004): Voxel-based morphometry in adolescents with bipolar disorder: first results. In: *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 131(1), 57-69.
- WILKE, M. & LIDZBA, K. (2007): LI-tool: A new toolbox to assess lateralization in functional MR-data. In: *Journal of Neuroscience Methods*, 163(1), 128-136.
- WILKE, M., LIDZBA, K., STAUDT, M., BUCHENAU, K., GRODD, W. & KRÄGELOH-MANN, I. (2006): An fMRI task battery for assessing hemispheric language dominance in children. In: *NeuroImage*, 32(1), 400-410.
- WILKE, M., PIEPER, T., LINDNER, K., DUSHE, T., STAUDT, M., GRODD, W., HOLTHAUSEN, H. & KRÄGELOH-MANN, I. (2011): Clinical functional MRI of the language domain in children with epilepsy. In: *Human Brain Mapping*, 32(11), 1882-1893.
- WILKE, M. & SCHMITHORST, V. J. (2006): A combined bootstrap/histogram analysis approach for computing a lateralization index from neuroimaging data. In: *NeuroImage*, 33(2), 522-530.
- WINK, A. M. & ROERDINK, J. B. (2004): Denoising functional MR images: a comparison of wavelet denoising and Gaussian smoothing. In: *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 23(3), 374-387.
- WINTERMARK, M., LEPORI, D., COTTING, J., ROULET, E., VAN MELLE, G., MEULI, R., MAEDER, P., REGLI, L., VERDUN, F. R. & DEONNA, T. (2004): Brain perfusion in children: evolution with age assessed by quantitative perfusion computed tomography. In: *Pediatrics*, 113(6), 1642-1652.
- WITTGENSTEIN, L. (1922): *Tractatus Logico-Philosophicus*, London: Kegan Paul, Trench, Trübner & Co.
- WOLF, M., KLOTH, J., HÄHNEL, S., REHNITZ, C., WIEDENHÖFER, B. & WEBER, M.-A. (2012): Radiologische Diagnostik spinaler Tumoren. In: *Der Orthopäde*, 41(8), 608-617.
- WOOD, A. G., HARVEY, A. S., WELLARD, R. M., ABBOTT, D. F., ANDERSON, V., KEAN, M., SALING, M. M. & JACKSON, G. D. (2004): Language cortex activation in normal children. In: *Neurology*, 63(6), 1035-1044.
- WRIGHT, I., MCGUIRE, P., POLINE, J.-B., TRAVERE, J., MURRAY, R., FRITH, C., FRACKOWIAK, R. & FRISTON, K. (1995): A voxel-based

- method for the statistical analysis of gray and white matter density applied to schizophrenia. In: *NeuroImage*, 2(4), 244-252.
- WU, D. H., LEWIN, J. S. & DUERK, J. L. (1997): Inadequacy of motion correction algorithms in functional MRI: role of susceptibility-induced artifacts. In: *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 7(2), 365-370.
- YERYS, B. E., JANKOWSKI, K. F., SHOOK, D., ROSENBERGER, L. R., BARNES, K. A., BERL, M. M., RITZL, E. K., VANMETER, J., VAIDYA, C. J. & GAILLARD, W. D. (2009): The fMRI success rate of children and adolescents: typical development, epilepsy, attention deficit/hyperactivity disorder, and autism spectrum disorders. In: *Human Brain Mapping*, 30(10), 3426-3435.

7 Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen Abteilung Neuropädiatrie unter Betreuung von Prof. Dr. med. Marko Wilke durchgeführt. Die Arbeit war eingebettet in die Early Brain Plasticity -Studie unter der Projektleitung von Prof. Dr. med. Marko Wilke und Prof. Dr. rer. nat. Karen Lidzba (DFG gefördert, Fördernummer LI 1925/4-1).

Die Rekrutierung der Probanden, die Erhebung der MRT-Daten und die Organisation der Untersuchungen in Tübingen erfolgte durch Dr. med. Lukas Schnauer.

Die neuropsychologischen Daten wurden federführend durch Dr. rer. nat. Magdalena Heimgärtner unterstützt durch Julia Spiegel und Isabell Kunze (wissenschaftliche Hilfskräfte) erhoben. Johanna King war zum Teil an der Erhebung der neuropsychologischen Daten in Zusammenarbeit mit Isabell Kunze beteiligt.

Johanna King erarbeitete in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. rer. nat. Karen Lidzba die initiale Konzeption vorliegender Studie.

Die Erstellung der Masken für die ROI-Analyse aus den fMRT-Daten und die Berechnung des Lateralisierungs-Index erfolgte durch Dr. med. Lukas Schnauer. Die übrige methodische Verarbeitung der MRT-Daten, die statistische Auswertungen der MRT-Daten, die Interpretation und graphische Darstellung der Ergebnisse wurden, unterstützt durch Beratung von Prof. Dr. med. Marko Wilke und Dr. med. Lukas Schnauer, selbständig von Johanna King durchgeführt.

Die weitere statistische Auswertung, die Interpretation der Ergebnisse, die Erstellung der Grafiken und Tabellen erfolgte nach Beratung von Prof. Dr. med. Marko Wilke, Prof. Dr. rer. nat. Karen Lidzba und Dr. med. Lukas Schnauer durch Johanna King.

Die Literaturrecherche, die Interpretation der Ergebnisse und das Verfassen vorliegender Dissertationsschrift erfolgte nach Beratung von Prof. Dr. med.

Erklärung zum Eigenanteil

Marko Wilke, Prof. Dr. rer. nat. Karen Lidzba und Dr. med. Lukas Schnauffer durch Johanna King.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

.....

Ort, Datum

.....

Unterschrift Johanna King

8 Danksagung

Für die hervorragende Betreuung möchte ich mich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Marko Wilke zusammen mit Prof. Dr. rer. nat. Karen Lidzba bedanken. Ihre fachliche Kompetenz, ihr Engagement und nicht zuletzt ihre Geduld ermöglichten die Entstehung dieser Arbeit.

Mein tiefster Dank geht an Dr. med. Lukas Schnauer, ohne ihn wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen. Ich danke ihm für die fortwährende Unterstützung, seine vielen Erklärungen, die ausführliche und kompetente Beantwortung meiner Fragen und die Ermunterungen und Motivationen. Ich habe die Zusammenarbeit sehr geschätzt und mich immer sowohl fachlich wie auch menschlich gut aufgehoben gefühlt. Danke!

Dr. med. Alisa Gschaidmeier danke ich für die Beantwortung meiner Fragen bezüglich der Umsetzung der Testnormierung in SPSS in der Anfangsphase dieser Arbeit.

Vielen Dank an alle Menschen, die bei der Erhebung der Daten beteiligt waren, neben Dr. med. Lukas Schnauer insbesondere Dr. rer. nat. Magdalena Heimgärtner, Julia Spiegel und Isabell Kunze. Isabell Kunze danke ich für die freundliche Zusammenarbeit bei der Testung der Probanden.

Ich möchte mich zudem bei meiner Familie und meinen Freunden bedanken, die mich während der Entstehung der Dissertation moralisch unterstützt haben. Hier danke ich besonders Lena Isser, Till Pachalli, Marcel Treß und Ni Haas.

Meinem Ehemann Martin King danke ich für die liebevolle Unterstützung in allen Belangen meines Lebens. Louis David King und Lilit Maria King danke ich für ihre Geduld mit mir.