

**Korrelation von funktioneller und struktureller Plastizität des
Gehirns: Eine kombinierte fMRT und VBM-Studie**

Yasmin Laura Anna Liebau

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Neurologische Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München

Klinikum rechts der Isar

(Direktor: Univ.-Prof. Dr. B. Hemmer)

Korrelation von funktioneller und struktureller Plastizität des Gehirns: Eine kombinierte fMRT und VBM-Studie

Yasmin Laura Anna Liebau

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. Priv.-Doz. Dr. M. Mühlau
2. Univ.-Prof. Dr. A. Konnerth

Die Dissertation wurde am 29.06.2010 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 22.09.2010 angenommen.

„Man braucht nichts im Leben zu fürchten, man muss nur alles verstehen.“

- *Marie Curie* -

Meinen Eltern

Dr. med. Marlies Liebau und Dr. med. Dipl. Ing. Wolfgang Liebau

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	13
1.1	Grundprinzipien der Plastizität neuronaler Netzwerke	13
1.2	Messung der neuronalen Plastizität mit MRT	15
2	Material und Methoden	17
2.1	Experimentelles Design	17
2.2	Versuchspersonen	18
2.3	Verhaltensuntersuchung	19
2.3.1	Training	19
2.3.2	Blickbewegungsmessung	19
2.3.3	Statistische Analyse der Verhaltensdaten	20
2.4	MRT Untersuchung	20
2.4.1	Physikalische Grundlagen der MRT	20
2.4.2	Physiologische Grundlagen der fMRT	22
2.4.3	MRT-Experiment	23
2.4.4	Stimulusmaterial	23
2.4.5	MRT-Sequenzen	24
2.4.6	Auswertung fMRT und VBM	25
3	Ergebnisse	29
3.1	Verhaltensdaten	29
3.2	Blickbewegungsmessung	31
3.3	Aktivierung (fMRT)	34
3.3.1	Allgemeine aufgabenspezifische Aktivierung	34
3.3.2	Unterschiede zwischen normalem Lesen und Spiegellesen	35
3.3.3	Prozedurale Aspekte des Spiegellesens	36
3.3.4	Inhaltliche Aspekte des Spiegellesens	37
3.3.5	Einfluss des Trainings auf das Aktivierungsmuster	38
3.4	Grauwertwertänderungen (VBM)	38
4	Diskussion	41
4.1	Verhaltensdaten	41

4.2	Funktionelle MRT	43
4.3	Strukturelle MRT (VBM)	48
5	Zusammenfassung	51
6	Literaturverzeichnis	53
7	Anhang	59
7.1	Verhaltensdaten	59
7.1.1	Performance-Parameter	59
7.2	MRT-Messung	63
7.2.1	Allgemeine Aufgabenspezifische Aktivierung	63
7.2.2	Unterschiede zwischen normalem Lesen und Spiegellesen	64
7.2.3	Prozedurale Aspekte des Spiegellesens	66
7.2.4	Inhaltliche Aspekte des Spiegellesens	67
7.2.5	Effekte der visuomotorischen Exploration	67
7.2.6	Korrelation mit der Leseleistung	68
7.2.7	Trainingseffekte	69
7.3	Übungsmaterial	70
7.4	Wortlisten für Tests	73
7.5	Stimulusmaterial Scanner	76
7.5.1	Kurze Wörter	76
7.5.2	Lange Wörter	77
7.5.3	Punktmuster	78

Abkürzungsverzeichnis

<u>B</u>		<u>M</u>	
BOLD	Blood oxygen level dependent	MNI	Montreal Neurological Institute
<u>C</u>		MPRAGE	Magnetization-prepared rapid acquisition gradient echo
CSF	Cerebro-spinal fluid/ Liquor	MRT	Magnetresonanztomographie
<u>D</u>		<u>P</u>	
DBM	Deformationsbasierte Morphometrie	PET	Photonenemissionstomographie
<u>E</u>		PM	Punktmuster
EEG	Elektroenzephalogramm	<u>R</u>	
EPI	Echoplanar Imaging/ Echoplanare Bildgebung	ROI	Region of interest
<u>F</u>		rTMS	Repetitive transkranielle Magnetstimulation
FLAIR	Fluid attenuated inversion recovery	<u>S</u>	
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie	SMA	Supplementär motorisches Areal
FOV	Field of view	SPM	Statistical parametric mapping
FWE	Family wise error	<u>T</u>	
<u>G</u>		TE	Time to echo
GLM	General Linear Model/ Allgemeines lineares Modell	TI	Inversion time
GM	Gray matter/ Graue Substanz	TR	Time to repeat
<u>H</u>		<u>V</u>	
HRF	Hemodynamic response function/ Hämodynamische Antwortfunktion	VBM	Voxel-basierte Morphometrie
<u>K</u>		<u>W</u>	
KW	Kurze Worte	WM	White matter/ Weiße Substanz
<u>L</u>		<u>Z</u>	
LW	Lange Worte	ZNS	Zentrales Nervensystem

1 Einleitung

1.1 Grundprinzipien der Plastizität neuronaler Netzwerke

Neuronale Netze bilden die funktionelle Struktur und Informationsarchitektur des zentralen Nervensystems von Tieren und Menschen. Bereits niedere Organismen weisen schlichte neuronale Netzwerke und Reflexkreisläufe auf. Beim Menschen bilden derartige Netzwerke das Gerüst der neuronalen Prozessierung und eine Grundvoraussetzung für höhere kognitive Hirnfunktionen. Im Laufe des Lebens unterliegen diese Netzwerke stetigen Veränderungen. Neue Fertigkeiten werden erlernt, neue Information gespeichert und Verluste von Nervenzellen kompensiert. Diese ständige Anpassung setzt die Fähigkeit zur funktionellen und strukturellen Veränderung der neuronalen Netzwerke voraus – man spricht auch von *Plastizität* des Gehirns und seiner neuronalen Netzwerke.

Menzel, Dudel et al. (Menzel 2001) unterscheiden in diesem Zusammenhang zwischen „neuronaler Plastizität“ und „aktivitätsabhängiger Plastizität“ (S. 487). Eine der ersten und zugleich einfachsten Regeln über die Anpassung („Lernen“) von neuronalen Netzwerken formulierte 1949 der Psychologe Donald Olding Hebb (Hebb 1949) in seinem Buch *The Organization of Behavior*: „Wenn ein Axon der Zelle A [...] Zelle B erregt und wiederholt und dauerhaft zur Erzeugung von Aktionspotenzialen in Zelle B beiträgt, so resultiert dies in Wachstumsprozessen oder metabolischen Veränderungen in einer oder in beiden Zellen, die bewirken, dass die Effizienz von Zelle A in Bezug auf die Erzeugung eines Aktionspotenzials in B größer wird.“ (S.62). D.h. je häufiger ein Neuron A gleichzeitig mit Neuron B aktiv ist, umso größer ist die Wahrscheinlichkeit, dass eine Aktivierung von A in einer Aktivierung von B resultiert. Die unterschiedlichen Erregungszustände einzelner Neurone werden durch eine Vielzahl an modulatorischen Molekülen und Faktoren beeinflusst, welche im Detail nur für wenige Netzwerke erforscht sind (Menzel 2001). Die „aktivitätsabhängige Plastizität“ liegt einfachen Formen des Lernens zugrunde. So kann die wiederholte Aktivität einer Synapse zu einer Abnahme (synaptische Depression) oder

Zunahme (synaptische Potenzierung) der Erregungsübertragung führen. Diese Mechanismen gelten als Grundlage des nicht assoziativen Lernens (Habituation und Sensibilisierung) (Hawkins, Cohen et al. 1998). Diesen kurzfristigen Lernprozessen stehen länger dauernde Prozesse wie die Speicherung von Gedächtnisinhalten und Formen des assoziativen Lernens gegenüber. Als mögliches physiologisches Korrelat wird die so genannte Langzeitpotenzierung betrachtet (Cooke und Bliss 2006). Die Langzeitpotenzierung und der entgegengesetzte Prozess, die Langzeitdepression, beruhen auf der Koordination von prä- und postsynaptischen Prozessen, die zu einer erleichterten bzw. erschwerten Transmitterfreisetzung führen. Diese Prozesse können Stunden bis Monate anhalten (Bliss und Gardner-Medwin 1973; Abraham, Logan et al. 2002). Heute weiß man, dass die Plastizität von neuronalen Netzwerken nicht nur auf molekularen synaptischen Prozessen beruht, sondern auch makroskopisch fassbare strukturelle Veränderungen des Kortex beinhaltet. Bereits in den Achtzigerjahren fand man heraus, dass sich topographische „Landkarten“ des somatosensorischen Kortex von Affen nach Amputation eines Fingers neu organisieren, d.h. Neurone, deren Input unterbrochen wird, andere „Funktionen“ übernehmen (Merzenich, Nelson et al. 1984). In ähnlicher Weise kommt es nach traumatischen Verletzungen und anderen Läsionen (z.B. cerebralen Infarkten, Tumoren etc.) in gewissem Maße zu einer Restrukturierung der verbleibenden gesunden Neuronenverbände. Während periphere Nervenzellen in einem bestimmten Umfang zur Regeneration in der Lage sind, fehlt den Neuronen des zentralen Nervensystems (ZNS) diese Eigenschaft. Zum einen scheint die Fähigkeit der zentralnervösen Neurone auf einen Zellschaden mit Genexpression zum Axonwachstum zu reagieren sehr begrenzt, zum anderen fehlt im ZNS ein wachstumsunterstützendes umgebendes Gewebe. Sprich, der Abtransport degenerierter Zellbestandteile ist nicht im gleichen Maße gewährleistet wie in der Peripherie und es gibt Anhaltspunkte für eine Sekretion wachstumshemmender Stoffe durch Oligodendrozyten und Astrozyten (Goldberg und Barres 2000; Purves, Augustine et al. 2004). Seit langem ist außerdem bekannt, dass sich differenzierte Neurone nicht mehr teilen können. Dass Neurone ausschließlich während des embryonalen Wachstums entstehen, ist allerdings umstritten. Studien haben gezeigt, dass neuronale Stammzellen in der subventrikulären Zone die Genese von Neuronen, Astrozyten, Oligodendrozyten und weiteren Stammzellen v.a. im Bulbus olfactorius und im Hippocampus möglich machen. Warum sich diese Prozesse allerdings auf diese Bereiche beschränken, ist noch nicht hinreichend geklärt (Kempermann

und Gage 1999; Gage 2000). Eine Untersuchung der Integration von C14-Atomen in kortikale Zellen von Probanden, die während der Zeit der oberirdischen Atombombenversuche auf die Welt kamen, weist jedoch darauf hin, dass es offensichtlich zu keiner wesentlichen postpartalen Genese von Neuronen im Neokortex kommt (Bhardwaj, Curtis et al. 2006).

1.2 Messung der neuronalen Plastizität mit MRT

Als Standardmethode der Hirnmorphometrie gilt immer noch die konventionelle Morphometrie. Bei diesem Verfahren wird eine a priori definierte Region (region of interest, ROI) markiert und vermessen, wobei die Auswertung sowohl manuell als auch unter Zuhilfenahme semiautomatischer Verfahren erfolgen kann. Aus der markierten Fläche und Anzahl sowie Dicke der Schichten wird schließlich das Volumen berechnet. Die atlas- oder labelbasierte Morphometrie basiert auf der Anwendung stereotaktischer Normalisierungsverfahren. Alle Gehirne werden mittels einer nichtlinearen Transformation auf ein Referenzgehirn abgebildet (normalisiert), und die dazu notwendigen Deformierungsparameter oder die Werte der in einer definierten Region zur Abbildung kommenden Struktur analysiert. In der deformationsbasierten Morphometrie (DBM) werden die für diese Normalisierung notwendigen Deformationsparameter analysiert und so Rückschlüsse hinsichtlich der morphologischen Abweichung gewonnen. Die voxel-basierte Morphometrie (VBM) ermöglicht dahingegen eine voxelweise (Voxel = Bildvolumeneinheit) Analyse der Rohwerte einer bestimmten Region. Mit Hilfe verschiedener Auswerthgorithmen kann man so auf Volumen- oder Dichteunterschiede einer Region fokussieren (Ashburner und Friston 2000).

Da wir subtile strukturelle Veränderungen untersuchen wollten, entschieden wir uns für eine voxel-basierte Auswertung der magnetresonanztomographischen Daten (MRT-Daten) unserer Probanden. Dabei werden die Bilder zunächst normalisiert (d.h. auf ein Referenzgehirn abgebildet), um für nichtrelevante interindividuelle Unterschiede der Größe und Struktur zu korrigieren. Danach erfolgt eine Segmentierung des Gehirns in graue Substanz, weiße Substanz und Liquor. Die daraus resultierenden Karten der jeweiligen Substanzklasse werden geglättet und mittels statistischer Standardmethoden analysiert.

Die VBM hat sich mittlerweile als valide Methode zur Untersuchung von pathologischen Hirnveränderungen etabliert. Im Kontext von neurodegenerativen Erkrankungen scheint ein direkter Zusammenhang zwischen Neuronenverlust und der nachgewiesenen Abnahme von Grauwerten („gray matter“ (GM)) zu bestehen (Baron, Chetelat et al. 2001; Thieben, Duggins et al. 2002). Die physiologische Basis von beobachteten GM-Unterschieden bei gesunden Probanden ist hingegen unklar. So weisen einige Studien auf einen Zusammenhang zwischen regionalen Grauwerten (Dichte an grauer Substanz?) und funktionellen Fähigkeiten hin (Maguire, Gadian et al. 2000; Gaser und Schlaug 2003; Mechelli, Crinion et al. 2004). Auch konnte eine lokale Zunahme der Grauwerte beobachtet werden, z.B. bei Probanden die an einem dreimonatigen Jongliertraining teilnahmen (Draganski, Gaser et al. 2004). Dreimonatiges intensives Lernen (Draganski, Gaser et al. 2006) und eine an fünf hintereinander folgenden Tagen durchgeführte transkranielle Magnetstimulation (rTMS) (May, Hajak et al. 2007) führten zu ähnlichen Ergebnissen. Die physiologische Basis der induzierten Grauwertänderungen, insbesondere ein möglicher Zusammenhang mit zerebraler Aktivierung ist jedoch weitestgehend unklar. Im Besonderen stellt sich die Frage, inwieweit induzierte GM-Veränderungen mit aufgabenspezifischen Verarbeitungsprozessen zusammenhängen. Um diese Fragestellungen zu untersuchen, führten wir eine kombinierte MRT-Analyse der strukturellen (VBM) und funktionellen (funktionelle MRT, fMRT) Veränderung durch das Lernen von Spiegelschriftlesen durch.

Spiegellesen als Paradigma für prozedurales Lernen erschien uns aus mehreren Gründen sinnvoll. Es handelt sich um eine behavioral gut untersuchte Aufgabe, die komplexe kognitive Anforderungen stellt und dennoch gut operationalisier- und messbar ist (Goebel, Linden et al. 1998; Poldrack, Desmond et al. 1998; Dong, Fukuyama et al. 2000; Kassubek, Schmidtke et al. 2001; Draganski, Gaser et al. 2006).

2 Material und Methoden

2.1 Experimentelles Design

Ziel der Studie war es 1) die Aktivität des Gehirns beim Lesen von Spiegelschrift (fMRT) sowie deren Änderung durch ein standardisiertes Training zu untersuchen und 2) die zu erwartende Aktivitätsänderung mit den hypothetisch angenommenen strukturellen Veränderungen (VBM) zu vergleichen.

Die experimentellen Bedingungen des funktionellen Teils der Studie (fMRT) sind in Tab. 1 dargestellt. Die Präsentation dieser Bedingungen erfolgte in einem sog. Block-Design, d.h. in einzelnen durch kurze Pausen getrennten Blöcken, in denen jeweils nur eine Bedingung vorkam. Ein Block bestand entweder aus kurzen Wörtern (KW) oder langen Wörtern (LW), welche in horizontal gespiegelter und ungespiegelter Form gezeigt wurden. Zwischen den beiden Messtagen erfolgte ein standardisiertes zweiwöchiges Training.

Anhand der langen Wörter sollte die Aktivität, welche durch das Lesen von Spiegelschrift (oder normaler Schrift) im Ganzen bedingt ist, erfasst werden. Hierbei wird angenommen, dass der Prozess des Lesens und Spiegellesens aus verschiedenen Komponenten besteht welche im Wesentlichen motorische (Augenbewegungen), prozedurale (lesespezifische visuelle Exploration von Buchstaben und phonematischen Einheiten), räumliche (Spiegelung) und semantische (Interpretation der sprachlichen Bedeutung) Anforderungen umfassen.

Um zwischen Aktivität zu differenzieren, die durch die prozeduralen Aspekte des Spiegellesens oder durch die räumliche Spiegelung und die Identifizierung gespiegelter Wörter bedingt ist, wurden kurze Wörter untersucht, die ohne Augenbewegungen gelesen werden konnten und folglich lediglich im Geiste „herumgedreht“ werden mussten.

Um für die motorischen Basisanforderungen der Aufgabe, sprich Augenbewegungen, Sakkaden und den Tastendruck zu kontrollieren, wurde außerdem eine high-level Baseline implementiert. Diese bestand aus Punktmustern die „wortartig“ Punkt für Punkt „gelesen“ werden sollten. Die Leserichtung wurde jeweils durch Pfeile angezeigt.

Zusätzlich zu der fMRT-Untersuchung die vor und nach dem zweiwöchigen Training erfolgte wurden jeweils zwei anatomische 3D MPRAGE-Sequenzen („magnetization-prepared rapid acquisition gradient echo Sequenzen“) erhoben, die als Basis der späteren VBM-Analyse dienten.

	Messung	Vor Training		Nach Training	
	Bedingung	Gespiegelt	Nicht gespiegelt	Gespiegelt	Nicht gespiegelt
fMRT	Highlevel Baseline	Punktmuster	Punktmuster	Punktmuster	Punktmuster
	Lesen (Wörter)	Kurze Wörter	Kurze Wörter	Kurze Wörter	Kurze Wörter
		Lange Wörter	Lange Wörter	Lange Wörter	Lange Wörter
VBM	Ruhe	2 x MPRAGE		2 x MPRAGE	

Tab. 1

2.2 Versuchspersonen

An dem Experiment nahmen 20 gesunde, rechtshändige (Edinburgh Handedness Inventory: Mean: 88; SD: 11,55), männliche Probanden (Durchschnittsalter 23; 20 bis 27 Jahre) aus dem akademischen Umfeld teil. Als Kontrollpersonen für die VBM dienten weitere 20 junge Männer (Durchschnittsalter 25; 20 bis 32 Jahre), bei denen ausschließlich anatomische Messungen durchgeführt wurden. Alle Probanden und Kontrollpersonen wurden nach den Richtlinien der Ethikkommission der Technischen Universität München in einem standardisierten Aufklärungsbogen über die Teilnahme an der Studie aufgeklärt. Zwei Probanden aus der Trainingsgruppe wurden von der Studie ausgeschlossen. Einer,

weil er das zweiwöchige Training nicht abschloss und ein anderer, weil die Scannerdaten durch Bewegungsartefakte verfälscht wurden.

2.3 Verhaltensuntersuchung

2.3.1 Training

Das Training der Probanden im Lesen von Spiegelschrift erfolgte nach einem standardisierten zweiwöchigen Protokoll welches das tägliche Lesen eines gespiegelten Zeitungsartikels umfasste. Die Artikel waren voneinander unabhängig und stammten aus verschiedenen Zeitungen und Zeitschriften. Die Länge der Texte variierte von 1 bis 3 DIN A4 Seiten, wobei die längeren Texte entsprechend dem zu erwartenden Lernfortschritt später zum Einsatz kamen. Die Texte waren in einem einheitlichen Schriftbild verfasst und entsprachen sich hinsichtlich Verständlichkeit, Wortfrequenz und -länge. Die Trainingszeit pro Text betrug im Durchschnitt 15 bis 20 Minuten. In Abhängigkeit unterschiedlicher Begabung wurde diese Trainingszeit in Ausnahmefälle über- oder unterschritten.

2.3.2 Blickbewegungsmessung

Mittels Infrarot-Messmethode wurden im Max-Planck-Institut für Psychiatrie München (Abteilung Neuropsychologie, Prof. Dr. J. Zihl) die Blickbewegungen der Probanden registriert. Dabei wurden folgende Parameter bestimmt:

- Anzahl und Amplitude der Sakkaden,
- Anzahl und Dauer der Fixationen,
- Anzahl der Sakkadenwiederholungen,
- Anzahl der Fixationswiederholungen.

Außerdem wurde die Zeit erfasst, die die Probanden für das Lesen der Wörter benötigten (vor und nach Training jeweils in normaler und gespiegelter Schrift).

2.3.3 Statistische Analyse der Verhaltensdaten

Die Leseleistung der Probanden beim normalen Lesen und beim Spiegelschriftlesen wurde mittels standardisierter Wortlisten überprüft und in Wörter/Minute umgerechnet. Gezählt wurden dabei nur richtig entzifferte Worte. Dieser Test wurde dreimal durchgeführt: ein Mal vor der ersten Messung (Tag 1), ein zweites Mal zur Überprüfung des Trainingsfortschritts nach der ersten Trainingswoche (Tag 7) und ein drittes Mal vor der zweiten MRT-Messung (Tag 14). Die Wortlisten wurden in Zusammenarbeit mit Dr. Ruth Dauner vom Lehrstuhl für Neuropsychologie der Ludwig Maximilians Universität München erstellt. Kurze Wörter (7 bis 8 Zeichen pro Wort) und lange Wörter (9 bis 10 Zeichen pro Wort) kamen gleich häufig vor. Für das Testvokabular wurden häufig vorkommende Wörter aus dem allgemeinen Sprachgebrauch gewählt. Zum Einsatz kamen Wörter aller Wortklassen. Unterschiede in der Leseleistung und Fehlerquote wurden mittels T-Test für abhängige Stichproben analysiert.

2.4 MRT Untersuchung

2.4.1 Physikalische Grundlagen der MRT

Als Kernspin bezeichnet man die Eigenschaft von Protonen in Atomen mit ungeraden Kernladungszahlen auf einer Präzessionsachse zu rotieren und über ihren Eigendrehimpuls ein magnetisches Dipolmoment aufzubauen. Da der menschliche Körper zum Grossteil aus Wasser besteht (ca. 60-80%) eignet sich die Messung des Dipolmoments von Wasserstoffprotonen in besonderem Maße für die Untersuchung lebender Gewebe. Im Normalfall, d.h. im „unangeregten Zustand“ heben sich die magnetischen Dipolmomente der Protonen aufgrund ihrer zufälligen räumlichen Verteilung auf. Durch Einwirkung eines starken äußeren Magnetfeldes richten sich die Spinachsen der rotierenden Protonen parallel und antiparallel entlang der Magnetfeldlinien aus. Dabei stellt die parallele Ausrichtung der „angeregten“ Protonen den energetisch günstigeren Zustand dar. Durch diesen leichten Überschuss resultiert ein magnetischer Summenvektor. Die Präzessionsfrequenz der Protonenspins korreliert mit der Stärke des angelegten Magnetfeldes und damit der Frequenz der ausgesandten elektromagnetischen Strahlung welche das Substrat der Kernspintomographie bildet. Der Zusammenhang der Frequenz der ausgesandten

elektromagnetischen Strahlung mit der Stärke des angelegten Magnetfeldes wird genutzt, um die räumliche Quelle des empfangenen elektromagnetischen Signals tomographisch zu rekonstruieren. Indem verschiedene magnetische Gradienten durch ein Gewebe gelegt werden, präzedieren die Protonen der einzelnen Schichten in unterschiedlichen Frequenzen, so dass sich das empfangene Signal einer Schicht zuordnen lässt.

Beim Messvorgang wird, nachdem sich die Protonen im äußeren Magnetfeld ausgerichtet haben, ein kurzer Hochfrequenzimpuls der entsprechenden Resonanzfrequenz eingestrahlt, welcher die Protonen um einen bestimmten Winkel (in der Regel 90°) kippt und die Präzession synchronisiert, so dass alle Protonen in Phase rotieren und ein messbares Dipolmoment erzeugen. Dadurch kommt es zu einer Abnahme der Longitudinalmagnetisierung und Zunahme der Quermagnetisierung. Das bei der Rückkehr auf das Ausgangsniveau ausgesandte Signal wird von der Empfangsspule zu definierten Zeiten aufgezeichnet und als Bildpunkt dargestellt. Nach Abschalten des Impulses kehren die Protonen in ihren ursprünglichen Zustand zurück, was in einer Wiederzunahme des longitudinalen Vektors resultiert. Diese Wiederzunahme des längsgerichteten Summenvektors wird als longitudinale Relaxation bezeichnet und folgt einer exponentiellen Kurve mit der gewebeabhängigen Zeitkonstante T_1 . Die longitudinale Relaxation wird auch Spin-Gitter-Relaxation genannt und beschreibt die Wechselwirkung zwischen Protonen und Empfängerspule. Die Wechselwirkung zwischen den Spins der einzelnen Protonen bewirkt eine Dephasierung der Protonen und damit einer Abnahme der transversalen Magnetisierung. Dieser Effekt wird als transversale Relaxation oder Spin-Spin-Relaxation bezeichnet und durch die Zeitkonstante T_2 definiert. Durch lokale Inhomogenitäten innerhalb eines Gewebes (zum Beispiel durch Hämoglobin) kommt es zu Inhomogenitäten innerhalb des Magnetfeldes, welche in verschiedenen Präzessionsfrequenzen resultieren. Dadurch kommt es zu einer wechselseitigen Interaktion der Protonen, die in einem zunehmenden Verlust der Phasenkohärenz und somit abnehmenden Transversalmagnetisierung resultiert. Dieser Effekt wird mit der Konstante T_2^* beschrieben. T_2^* -gewichtete echoplanare Bildgebungs-Sequenzen (EPI-Sequenzen), wie sie in der funktionellen Bildgebung zur Anwendung kommen, verfügen über eine lange Echozeit und sind somit besonders sensitiv für lokale Suszeptibilitätsunterschiede, wie sie durch die magnetischen Unterschiede von oxygeniertem und deoxygeniertem Hämoglobin bedingt werden (Hornak, Rolls et al. 1996; Toga und Mazziotta 1996).

Während bei gängigen MR-Sequenzen mehrere Impulse erforderlich sind um verschiedene Schichten zu messen, kommt in der echoplanaren Bildgebung ein zusätzlicher Auslesegradient zur Anwendung, über den mit einem Anregungsimpuls ein komplettes Schichtpaket ausgelesen werden kann. Die EPI-Technik wurde 1977 von Mansfield eingeführt und ermöglicht es, ein komplettes Gehirn in einer TR (time to repeat) von 2 bis 3 Sekunden zu scannen (Mansfield 1977).

2.4.2 Physiologische Grundlagen der fMRT

1990 beobachteten Ogawa et al. in Tierexperimenten, dass eine Abnahme der Sauerstoffsättigung und die daraus resultierende Zunahme an deoxygeniertem Hämoglobin zu einer signifikanten Kontrastabnahme der Blutgefäße und Suszeptibilitätszunahme des umliegenden Gewebes führt (Hara, Nakamura et al. 2007). In Folge dieser Beobachtung fanden Kwong et al. heraus, dass dieser Effekt ausreicht, um durch neuronale Aktivität bedingte Veränderungen im cerebralen Blutfluss bildgebend darzustellen (Kwong, Belliveau et al. 1992). Damit war die Methode der funktionellen Magnetresonanztomographie begründet, mit der durch regionale Durchblutungsänderungen hervorgerufene Suszeptibilitätsunterschiede gemessen und so Rückschlüsse auf die lokale neuronale Aktivität ermöglicht werden.

Die physiologische Basis des beobachteten Effekts ist letztlich nicht in allen Einzelheiten geklärt. Offensichtlich führt die ATP-intensive neuronale Aktivität, über die Sauerstoff verbrauchende Umwandlung von ADP zu ATP zu einem kurzzeitigen Anstieg des deoxygenierten Hämoglobins. Das freigesetzte ADP bewirkt daraufhin eine reaktive Erweiterung der kapillären Gefäße im entsprechenden Endstrombereich und führt so zu einer Steigerung des regionalen Blutflusses um bis zu 30%. Diese Mehrdurchblutung geht weit über den eigentlichen Sauerstoffbedarf hinaus und resultiert somit in einer relativen Zunahme an oxygeniertem Hämoglobin. Während das paramagnetische Deoxyhämoglobin auf Grund seiner kurzen $T2^*$ eine rasche Abnahme der Transversalmagnetisierung bewirkt, führt das diamagnetische Oxyhämoglobin, welches eine geringere magnetische Suszeptibilität aufweist, mit seiner relativ langen $T2^*$ zu einer Intensitätszunahme. Die daraus resultierende aktivitätsabhängige Intensitätszunahme wird als BOLD-Effekt (blood

oxygen level dependent) bezeichnet (Fox und Raichle 1986; Villringer und Dirnagl 1995; Hyder, Rothman et al. 1997; Vanzetta und Grinvald 1999).

Neuere Berechnungen legen jedoch nahe, dass die BOLD-Response letztlich nicht unmittelbar an den Energieverbrauch gekoppelt sein könnte, sondern direkt mit Glutamatvermittelten signalverarbeitenden Prozessen zusammenhängt (Attwell und Iadecola 2002). Unabhängig von der exakten physiologischen Grundlage des BOLD-Effekts wurde die Korrelation des fMRT-Signals mit der neuronalen Aktivität in elektrophysiologischen Studien belegt (Logothetis, Pauls et al. 2001).

2.4.3 MRT-Experiment

Die Stimuluspräsentation und Aufzeichnung der Antworten und Scannerpulse erfolgte in einem standardisierten Ablauf mit Presentation Vers. 9.90 (Neurobehavioral Systems, 2005, auf einem Sony Vaio Laptop-Computer). Die Stimuluspräsentation erfolgte über Projektion auf eine Leinwand, die mittels eines Umlenkspiegels an der Kopfspule gesehen werden konnte. Die Probandenantwort wurde per Tastendruck auf einen optoelektronischen Empfänger registriert. Es wurden 2 Durchgänge von 8 Minuten mit jeweils 12 Unterblöcken präsentiert. Jeder Unterblock dauerte 20 Sekunden, wobei die Zahl der präsentierten Trials (Worttriaten) pro Unterblock von der Lesegeschwindigkeit abhing. Die Probanden wurden aufgefordert, per Tastendruck zu signalisieren, dass sie alle Wörter gelesen hatte. Der Tastendruck löste die Präsentation des nächsten Trials aus. Dabei wurden die Probanden angehalten, zügig und fehlerfrei zu lesen. Zwischen den Unterblöcken erfolgten Pausen mit einer Dauer von 20 Sekunden, um ein Absinken der BOLD-Response zu erlauben und so die Sensitivität der ereigniskorrelierten fMRT-Analyse zu erhöhen. Nach der funktionellen Messung erfolgten jeweils 2 anatomische Scans (MPRAGE, Details siehe MRT-Sequenzen).

2.4.4 Stimulusmaterial

Das Stimulusmaterial wurde in Zusammenarbeit mit der Abteilung für Neuropsychologie der Ludwig Maximilians Universität München generiert (Frau Dr. Ruth Dauner). Präsentiert wurden kurze Wörter (mittlere Buchstabenhäufigkeit 3,7) und lange Wörter

(mittlere Buchstabenhäufigkeit 8,5). Die Zuordnung der einzelnen Wörter zu der gespiegelten und nicht gespiegelten Bedingung erfolgte randomisiert, ebenso wie die Präsentation der einzelnen Bedingungen (Blöcke) und Durchgänge (Runs). Als Kontrollbedingung dienten "wortartig" angeordnete Punktmuster. Diese sollten Punkt für Punkt mit den Augen „gelesen“ werden, wobei durch einen roten Pfeil am Folienrand vorgegeben wurde, ob von links nach rechts (ungespiegelt) oder rechts nach links (gespiegelt) „gelesen“ werden sollte. Pro Trial (1 Präsentationsfolie) wurden Triaden (3 untereinander stehende Wörter) aus entweder 3 kurzen Wörtern, 3 langen Wörtern oder 3 Punktmustern gezeigt (jeweils gespiegelt oder ungespiegelt, in schwarzen Buchstaben vor grünem Hintergrund). Insgesamt umfasste eine Messung 2 Durchgänge von je 12 Blöcken.

2.4.5 MRT-Sequenzen

Die magnetresonanztomographischen Messungen wurden in der Neurologischen Klinik des Klinikums rechts der Isar mit einem 1,5 T Magnetresonanztomographen der Firma Siemens (Magnetom Symphony) und einer 8-Kanal-Kopfspule durchgeführt. Die Aufzeichnung der T2*-gewichteten Bilder erfolgte mit einer Gradienten-Echo-Sequenz mit folgenden Parametern: time to repeat (TR) = 3000 ms, time to echo (TE) = 50 ms, flip angle = 90°, field of view (FOV) = 200 mm, Schichtdicke = 4mm, Schichtabstand 0,4 mm, in-plane resolution = 3,125 x 3,125 mm². Dabei wurde das gesamte Gehirn in 33 axialen Schichten mit einem Schichtabstand von 0,4 mm erfasst. Daneben wurden von jedem Probanden zu jedem Messtermin 2 T1-gewichtete anatomische Messungen erhoben (3D MPRAGE). Die Parameter hierfür waren wie folgt: TE = 3,93 ms, TR = 1520 ms, inversion time (TI) = 800 ms, flip angle = 15°, FOV = 250 mm, Schichtdicke = 1 mm, Matrix = 250 x 250, Anzahl der sagittalen Schichten = 160. Zur besseren Beurteilung möglicher makroskopischer Auffälligkeiten wurde von jedem Probanden eine FLAIR-Sequenz (fluid attenuated inversion recovery) erhoben.

2.4.6 Auswertung fMRT und VBM

Räumliche Vorverarbeitung der Daten

Die komplette Datenanalyse erfolgte mit dem Programm SPM5 (Statistical Parametric Mapping (SPM) software; Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London UK: <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk>) auf der Basis von Matlab (The Mathworks, Inc., Natick MA). Die Daten wurden zunächst in mehreren Verarbeitungsschritten für die nachfolgende statistische Analyse vorbereitet (Preprocessing). Die ersten drei Bilder jedes Runs wurden verworfen, um Equilibrationseffekte zu Beginn der Messung zu vermeiden. Danach wurden die Bilder erstens „realigned“ und „unwarped“, um Artefakte durch Bewegung des Kopfes und Suszeptibilitätsartefakte durch Feldstörungen zu korrigieren, zweitens „normalisiert“, d.h. in einen standardisierten stereotaktischen Koordinatenraum transformiert (Montreal Neurological Institute Template (MNI Template), Voxelgröße von 3 x 3 x 3 mm) und drittens „geglättet“ (mit einem Gaußschen Kern von 8 mm). Niederfrequente Anteile der Daten wurden über einen High-pass Filter entfernt, um für technisch bedingte Änderungen der Signalintensität zu kontrollieren. Die VBM-Bilder wurden vor der Glättung in vier Substanzklassen segmentiert, d.h. graue Substanz (GM), weiße Substanz (WM), Liquor (CSF) und sonstige (Other).

fMRT-Analyse

Die Auswertung der Daten erfolgte in einem sog. Blockdesign, d.h. die einzelnen experimentellen Blöcke (jeweils eine Bedingung) wurden in einem allgemeinen linearen Modell (General Linear Model, GLM) modelliert und mit der in SPM implementierten kanonischen hämodynamischen Antwortfunktion (HRF) konvolviert. Für jede Bedingung wurde ein weiterer Regressor für die „temporal derivatives“ eingeführt, um lokale Unterschiede in der zeitlichen Dynamik der HRF zu erfassen. Für jede Versuchsperson erfolgte zunächst eine „fixed effects“ Analyse. Die Ergebnisse dieser Analyse bildeten die Basis der nachfolgenden „random effects“ Analyse aller Probanden, in der Unterschiede auf Gruppenebene untersucht wurden. Die anatomische Interpretation der funktionellen Daten erfolgte in Referenz auf die zytoarchitektonischen Wahrscheinlichkeitskarten des Instituts für Medizin am Forschungszentrum Jülich (Eickhoff, Stephan et al. 2005) und in Bezug auf das hochauflösende T1-Mittelbild der untersuchten Probanden.

Die Auswertung der funktionellen Bilddaten erfolgte unter zwei Gesichtspunkten. Zum Einen im Hinblick auf eine Differenzierung der am Spiegellesen beteiligten neuronalen Prozesse, zum Anderen im Hinblick auf deren Beeinflussung durch das Training.

Unter dem ersten Gesichtspunkt wurden insgesamt vier Analysen durchgeführt. In der ersten Analyse ging es zunächst darum, die wesentliche mit der Gesamtaufgabe verbundene Aktivierung zu erfassen (Kontrast [alle Bedingungen > Baseline]). Die zweite Analyse zielte auf die Unterschiede zwischen normalem Lesen und Spiegellesen ab (Kontraste [Spiegellesen > normales Lesen] und [normales Lesen > Spiegellesen]). In der dritten Analyse wurde die Aktivierung beim Lesen langer und kurzer gespiegelter Wörter verglichen (Kontraste [Spiegellesen lange Wörter > Spiegellesen kurze Wörter] und [Spiegellesen kurze Wörter > Spiegellesen lange Wörter]). Die Analyse sollte herausarbeiten, inwieweit die beobachtete Aktivierung durch prozedurale Aspekte des Spiegellesens (d.h. die spiegelbildliche visuelle Exploration des Textmaterials) oder inhaltliche Aspekte des Spiegellesens (d.h. die räumliche Spiegelung und Dekodierung der Buchstaben und Phoneme) bedingt war. Die vierte Analyse zielte auf die Dekodierung von gespiegelten Worten ab, d.h. den Unterschied zwischen dem spiegelbildlichen Lesen echter Worte und bloßen Augenbewegungen (Kontrast [Spiegellesen Wörter > Spiegellesen Punktmuster]).

Unter dem zweiten Gesichtspunkt wurde die mit dem Spiegellesen assoziierte Aktivierung (kurze und lange Wörter) vor und nach dem Training verglichen (Kontraste: Spiegellesen vor vs. nach Training und Spiegellesen nach vs. vor Training).

VBM-Analyse

Die voxel-basierte morphometrische Analyse erfolgte mit einer Erweiterung von SPM2, der VBM2 Software. Für die longitudinale Analyse wurden die Bilder der beiden Messungen jedes Probanden koregistriert. Die Normalisierungsparameter wurden nur für das erste Bild berechnet und auf alle weiteren Bilder des jeweiligen Probanden angewendet um zu verhindern, dass longitudinale Unterschiede in den Bildern durch die Normalisierung ausgeglichen wurden. Dabei verwendet VBM2 ein optimiertes Protokoll (Good, Johnsrude et al. 2001) um Inhomogenitäten in der Signalintensität der aufeinander folgenden Scans zu entfernen. Zudem wurde ein „Markov random field model“ (Cuadra, Cammoun et al. 2005)

implementiert, um Störuschen zu minimieren. Hierbei wurden einzelne Voxel eines Gewebes, welche mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht zu der umgebenden Gewebeklasse gehörten, entfernt. Die so aufbereiteten GM-Bilder wurden mit einem Gauß'schen Filter von 8 mm geglättet. Um Randeffekte zwischen grauer und weißer Substanz, sowie zwischen grauer Substanz und Liquor zu vermeiden, wurden nur Voxel mit ausreichend grauer Substanz, d.h. nur Voxel mit einem Grauwert von mindestens 0,1 (max. 1,0), in die Analyse eingeschlossen. Die gleiche Analyse wurde für die Kontrollgruppe durchgeführt. Um sicher auszuschließen, dass longitudinale GM-Veränderungen durch Veränderungen des Magnetfeldes oder anderen nicht-experimentellen Einflussgrößen bedingt waren, führten wir zudem eine Interaktionsanalyse der Gruppen und des Messzeitpunktes durch. Dabei wurden alle Volumen, in denen es zu signifikanten Veränderungen in der VBM kam, mit einer „Small-volume-Korrektur“ untersucht. Die anatomische Interpretation der Ergebnisse erfolgte analog zu den funktionellen Bilddaten. Zuletzt wurden die gemittelten anatomischen und funktionellen Bilder der Trainingsgruppe Schicht für Schicht miteinander verglichen, um sicher zu gehen, dass diese exakt miteinander korrelierten. Dabei war die Übereinstimmung so exakt, dass eine zusätzliche Koregistrierung der Bilder der beiden Modalitäten nicht notwendig war.

3 Ergebnisse

3.1 Verhaltensdaten

Die Analyse des Spiegellesens außerhalb des Scanners ergab eine deutliche Verbesserung der Leseleistung von $12,1 \pm 5,9$ SW/min (Spiegelwörter pro Minute) auf $28,7 \pm 8,3$ SW/min nach einer Woche Training und auf $29,0 \pm 8,2$ SW/min nach zwei Wochen Training (mittlerer Leseleistungszuwachs: $160 \pm 80\%$; Range: + 46% bis + 333%; $P < 0,001$). Der Leseleistungszuwachs während der ersten Woche war signifikant höher als während der zweiten Woche (s. Abb. 1 und 2 und Anhang Tab. 2). Die Fehlerrate verringerte sich signifikant von $7,9 \pm 5,6\%$ auf $1,8 \pm 2,3\%$ nach der ersten Trainingswoche ($P < 0,001$) und nicht signifikant auf $0,9 \pm 1,4\%$ nach der zweiten Trainingswoche ($P = 0,149$). Die Leseleistung beim normalen Lesen erhöhte sich ebenfalls, allerdings nicht signifikant von $93,7 \pm 24,3$ NW/min (Normale Wörter pro Minute) auf $98,2 \pm 23,5$ NW/min (mittlerer Leseleistungszuwachs: $10 \pm 10\%$; Range: -21 % bis +26 %; $P = 0,158$) (s. Anhang Tab. 2).

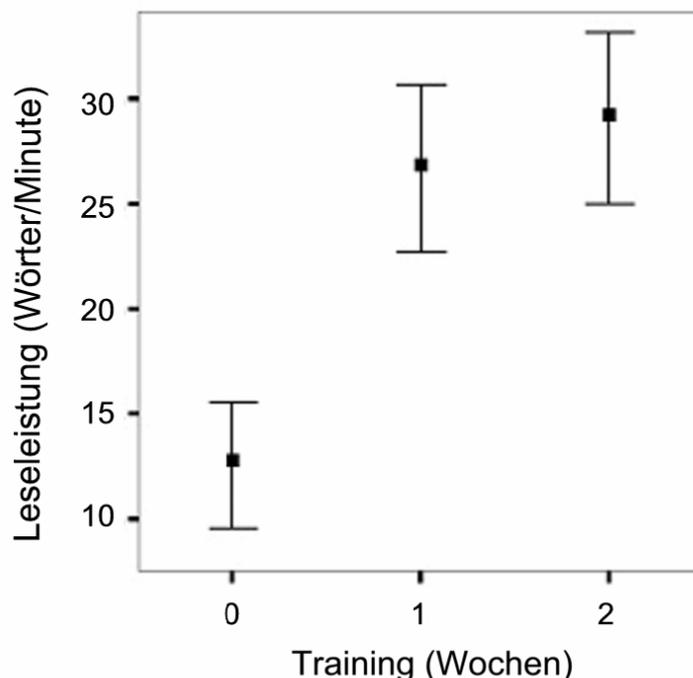


Abb. 1 (Ilg, Wohlschlager et al. 2008)

Leseleistung

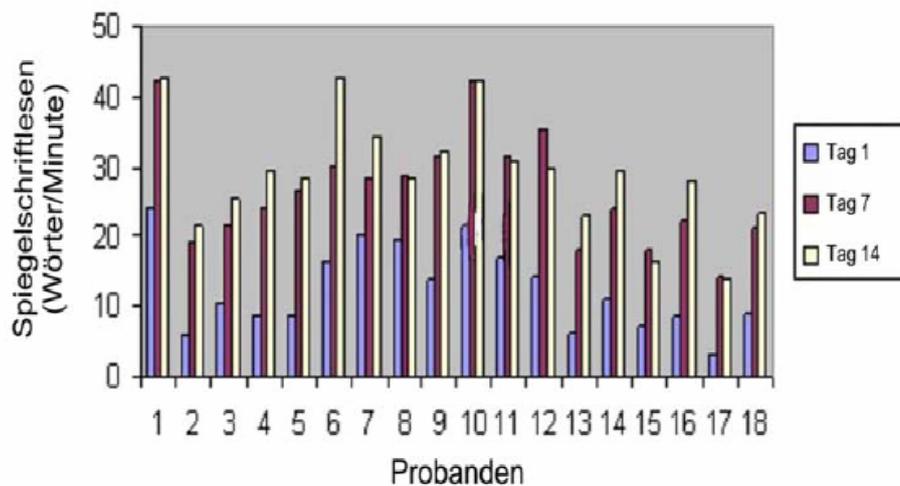


Abb. 2

Analog der außerhalb des Scanners gemessenen Leseperformance mittels Wortlisten zeigte sich auch beim Lesen der Worttriaten im Scanner eine Steigerung der Leseleistung. Die Leseleistung beim Spiegelschriftlesen verbesserte sich von $31,5 \pm 69,1$ SW/min (lange und kurze Worte) in der ersten Messung auf $50,1 \pm 10,9$ SW/min in der zweiten Messung (s. Abb. 3) (mittlerer Performancezuwachs: 65 ± 36 %; Range: + 8 % bis + 155 %; $P < 0,001$). Die Anzahl der gelesenen Triaden wurde als Koregressor modelliert um für Effekte durch die bloße Leseleistung und Anzahl der prozessierten Stimuli zu kontrollieren. Im Durchschnitt lasen die Probanden in der ersten Messung 177 und in der zweiten Messung 281 gespiegelte Worttriaten. Im Vergleich dazu wurden in der ersten Messung 551 und in der zweiten Messung 615 ungespiegelte Worttriaten gelesen. Zuletzt wurden die Verhaltensdaten der außerhalb des Scanners gemessenen Wortlisten und im Scanner gemessenen Worttriaten analysiert um die Vergleichbarkeit der beiden Bedingungen sicherzustellen. Der statistische Vergleich bestätigte eine signifikante Korrelation der Leseleistung im Scanner (Worttriaten) und außerhalb des Scanners (Wortlisten) (Pearson Korrelationskoeffizient = 0,86; $P < 0,001$). Ebenso korrelierte die Leistung beim Lesen von normalen und gespiegelten Wortlisten vor und nach Training mit den entsprechenden Werten der Augenbewegungsmessung (Normale Wörter: $R = 0,53$; $P = 0,01$; Gespiegelte Wörter: $R = 0,82$; $P = 0,000$). Punktmuster wurden von links nach rechts etwas schneller „gelesen“, als von rechts nach links. Signifikant war der Unterschied allerdings erst nach

dem Training (normale Punktmuster (NPM) vs. Spiegel-Punktmuster (SPM) vor Training: $39,72 \pm 13,6$ vs. $38,89 \pm 11,07$; $t(17) = 0,97$; $P = 0,346$; NPM vs. SPM nach Training: $45,85 \pm 13,77$ vs. $44,24 \pm 13,31$; $t(17) = 2,25$; $P = 0,038$). Die Anzahl der „gelesenen“ Punktmuster erhöhte sich signifikant von der ersten auf die zweite Messung (NPM vor vs. nach Training: $39,72 \pm 13,6$ vs. $45,85 \pm 13,77$; $t(17) = -3,64$; $P = 0,002$; SPM vor vs. nach Training: $3,89 \pm 11,07$ vs. $44,24 \pm 13,31$; $t(17) = -3,01$; $P = 0,001$) (s. Anhang Tab. 3).

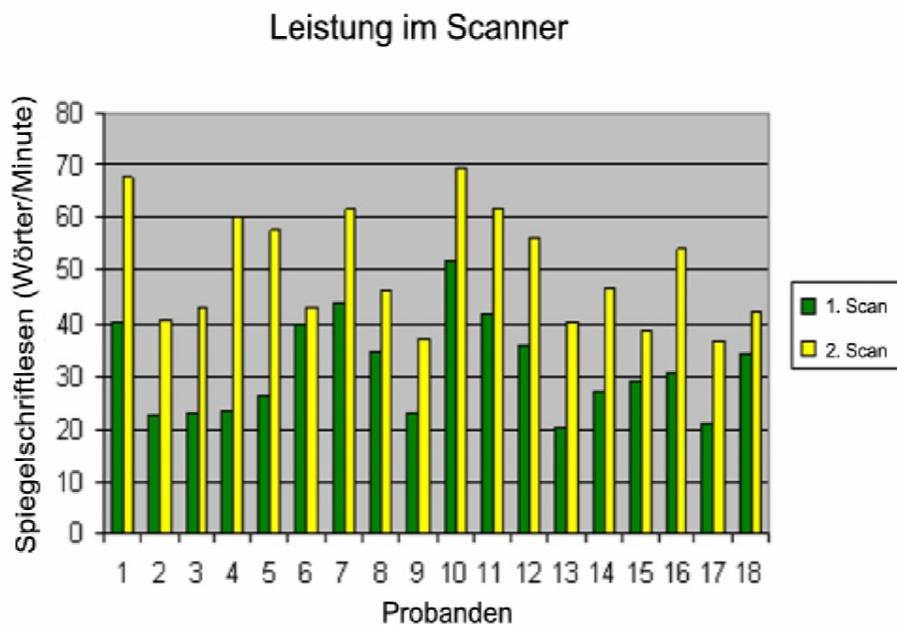


Abb. 3

3.2 Blickbewegungsmessung

Die Blickbewegungsmessung im Max-Plank-Institut für Psychiatrie mittels Infrarot-Messung zeigte deutliche Unterschiede des Blickbewegungsmusters vor und nach Training. Dabei gingen die qualitativen und quantitativen Veränderungen der Blickbewegungen beim Lesen mit einer Verbesserung der Leseleistung beim Spiegellesen einher. Abb. 4 und 5 zeigen die Blickbewegungsmuster zweier Probanden. Vor Training zeigten beide beim Lesen normaler Worte das typische treppenartige Blickbewegungsmuster. Beim Spiegellesen war dies nicht der Fall. Nach dem Training zeigten beide Probanden beim

Spiegellesen ein ähnliches Muster wie beim normalen Lesen, auch wenn sich Lesezeit und –leistung weiterhin deutlich unterschieden.

Tab. 4 im Anhang fasst die Ergebnisse der Blickbewegungsmessung zusammen. Der Vergleich von normalem Lesen und Spiegellesen ergab vor Training signifikante Unterschiede (geringster Unterschied $P < 0,001$). Für die Bedingung normales Lesen zeigten sich vor und nach Training, mit Ausnahme der Fixationsdauer, welche sich geringfügig aber signifikant verkürzte (Unterschied vor und nach Training: 25,0 ms; $P < 0,001$), keine signifikanten Unterschiede (größter nicht-signifikanter Unterschied $P = 0,32$ [zweizeitig]). Für die Bedingung Spiegellesen jedoch ergab der Vergleich vor und nach Training, mit Ausnahme der Sakkadenamplitude, signifikante Differenzen. So nahmen die Anzahl der Fixationen und der Fixationswiederholungen, sowie die Dauer der Fixationen und die Länge des durch die Augen „abgescannten“ Weges nach dem zweiwöchigen Training deutlich ab (geringster Unterschied $P < 0,001$). Auch die Anzahl der Sakkaden und der Sakkadenwiederholungen verminderten sich nach Training signifikant (kleinster Unterschied $P = 0,008$), während die Sakkadenamplitude jedoch lediglich eine nicht signifikante Verringerung (größter Unterschied $P = 0,09$) zeigte. Nach Training ergab der Vergleich von normalem Lesen und Spiegellesen, trotz der effizienteren Blickbewegungsmuster beim Spiegellesen post-Training, weiter signifikante Unterschiede (kleinster Unterschied $P = 0,008$). Einzig die Sakkadenwiederholungsrate bildete in dieser Hinsicht eine Ausnahme (größter Unterschied $P = 1,0$ [zweizeitig]).

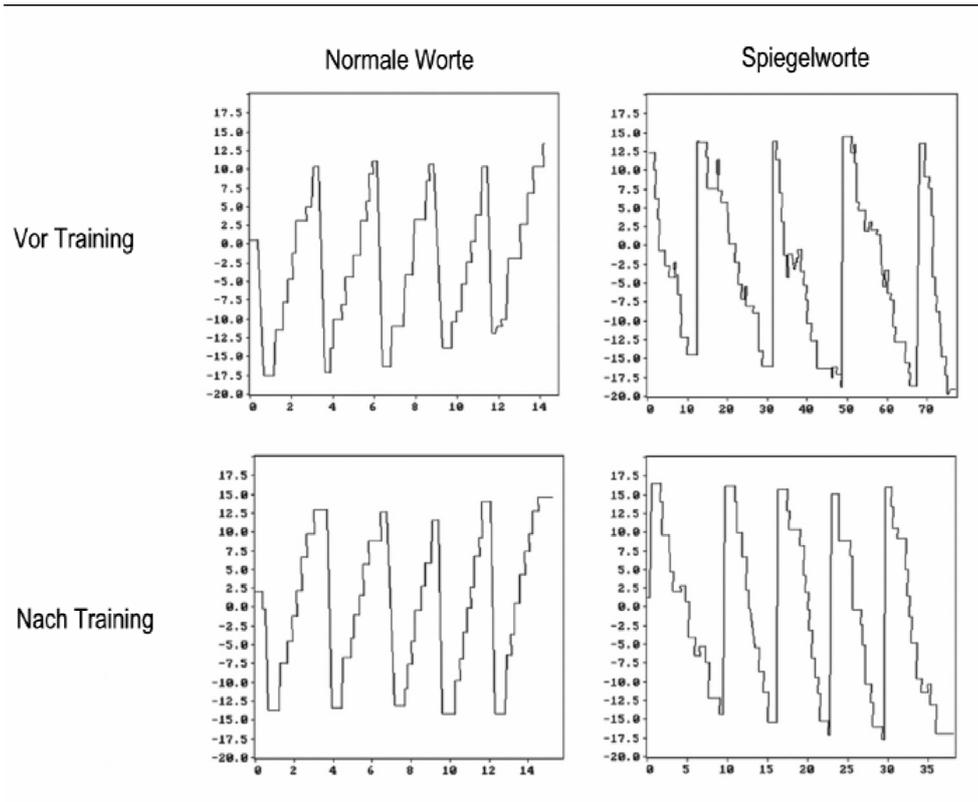


Abb. 4 Blickbewegungen eines durchschnittlich begabten Probanden (Proband S.K.) vor und nach Training. X-Achse: Blickbewegungszeit in Sekunden; Y-Achse: Blickwinkel in ° (0° = Zentrum; -20° = Zeilenbeginn; positive Werte = links des Zentrums; negative Werte = rechts des Zentrums).

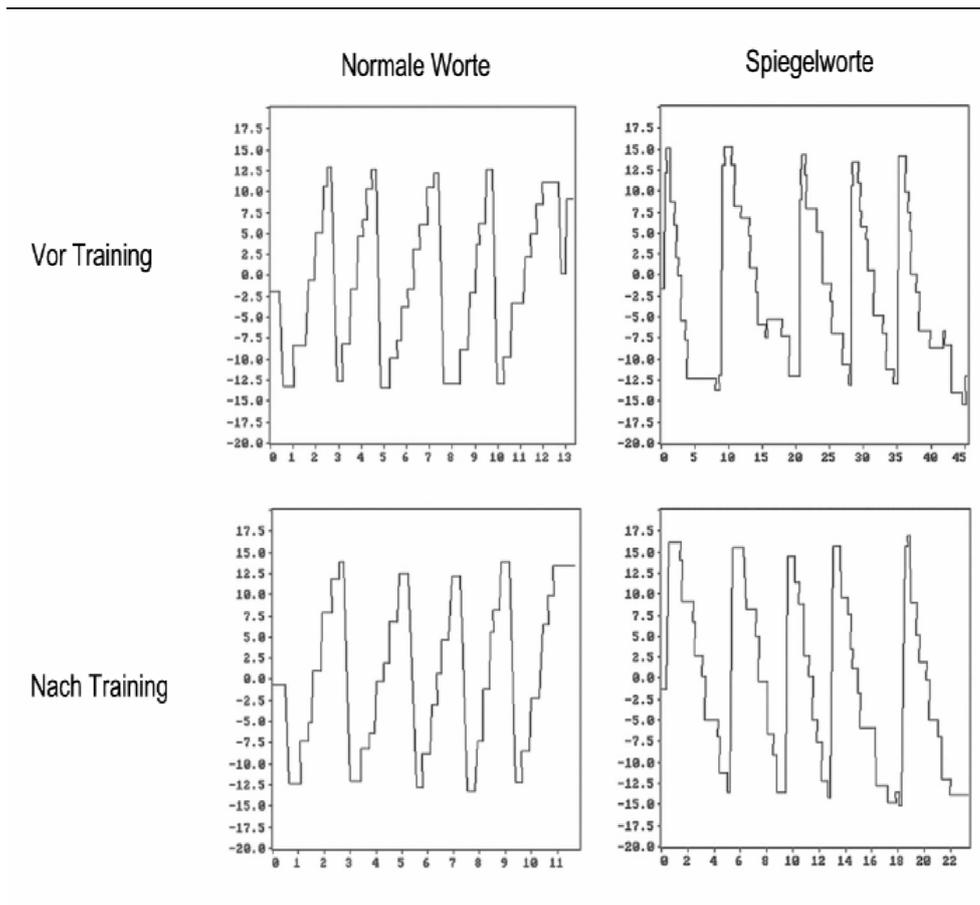


Abb. 5 Blickbewegungen eines überdurchschnittlich begabten Probanden (Proband J.S.) vor und nach Training. X-Achse: Blickbewegungszeit in Sekunden; Y-Achse: Blickwinkel in ° (0° = Zentrum; -20° = Zeilenbeginn; positive Werte = links des Zentrums; negative Werte = rechts des Zentrums).

3.3 Aktivierung (fMRT)

3.3.1 Allgemeine aufgabenspezifische Aktivierung

Zunächst wurde die Gesamtaktivierung analysiert (Kontrast [alle Bedingungen > Baseline]). Aufgrund der erwarteten starken Aktivierung werden hier im Gegensatz zu den differentiellen Kontrasten ausschließlich Cluster berichtet, deren Peak-Voxel über einem Voxel-Schwellenwert von $P < 0,05$ Family wise error (FWE) korrigiert und einem Cluster-Schwellenwert von $P < 0,001$ lagen. Die Analyse des Gesamtkontrastes zeigte eine ausgedehnte Aktivierung im Bereich des Frontallappens beidseits dorsolateral (im Bereich des Gyrus precentralis, des frontalen Augenfeldes, sowie des Gyrus frontalis inferior) und medial präfrontal (Prä-supplementär-motorisches Areal (Prä-SMA)), im Bereich des

Parietallappens (Lobus parietalis inferior und Gyrus angularis) beidseits, im Bereich des dorsalen occipitalen Kortex (vorwiegend im Bereich des Gyrus occipitalis medius und inferior), im Bereich des limbischen Kortex (anteriore Insel beidseits), im Bereich der Basalganglien (vorwiegend im Bereich des Putamen links, sowie weniger auch rechts) und im Kleinhirn (mit einer Betonung von Vermis, paravermalen Arealen und Kleinhirnhemisphären beidseits) (s. Abb. 6 und Anhang Tab. 5).

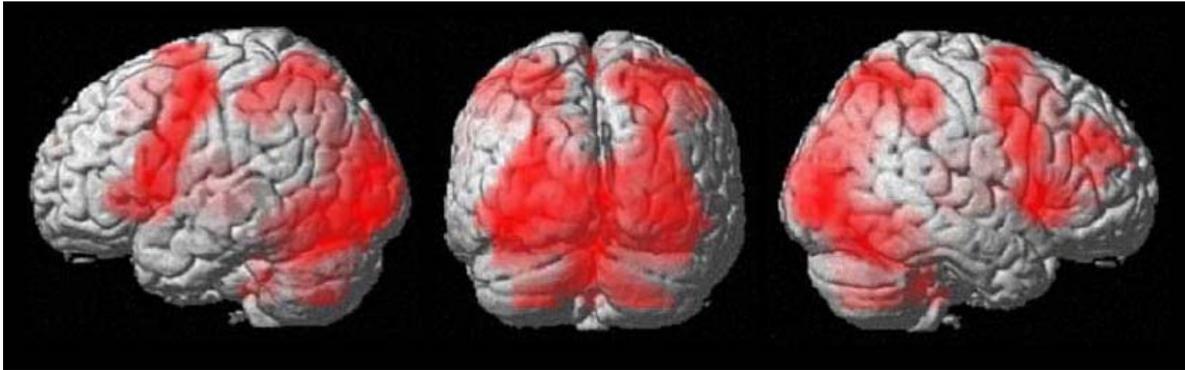


Abb. 6 Allgemeine aufgabenspezifische Aktivierung projiziert auf das MNI-Template (Voxel-Schwellenwert: $P < 0,001$ unkorrigiert; Cluster-Schwellenwert: $P < 0,05$ korrigiert).

3.3.2 Unterschiede zwischen normalem Lesen und Spiegellesen

Spiegellesen

Der Kontrast [Spiegellesen > Normales Lesen] zeigte eine ausgedehnte differentielle Aktivierung beim Spiegellesen im Bereich des dorsalen Occipitallappens beidseits (Gyrus occipitalis inferior, medius und superior), im Bereich des occipitotemporalen Kortex beidseits (Gyrus fusiformis), des oberen Parietallappens (Lobus parietalis superior beidseits, Sulcus intraparietalis links, Precuneus beidseits, somatosensorischer Kortex links), im Bereich des dorsolateralen präfrontalen Kortex (Prä-SMA links, Gyrus cinguli medius, frontales Augenfeld links, Gyrus precentralis beidseits), sowie in Arealen der rechten vorderen Insel und des Kleinhirns (Vermis und Lobus posterior beidseits) (s. Abb. 7 und Anhang Tab. 6).

Normales Lesen

Der Kontrast [Normales Lesen > Spiegellesen] zeigte eine differentielle Aktivierung beim normalen Lesen im Bereich des Frontallappens medial präfrontal (anteriorer cingulärer Kortex, Gyrus frontalis superior medialis) und präzentral rechts im Bereich des motorischen Kortex (Gyrus precentralis), im Bereich des temporoparietalen Übergangs beidseits, links betont (Gyrus angularis), medial parietal (Precuneus links betont, posteriorer cingulärer Kortex), sowie im Bereich des oberen hinteren Temporallappens rechts (Gyrus temporalis superior) (s. Abb. 7 und Anhang Tab. 7).

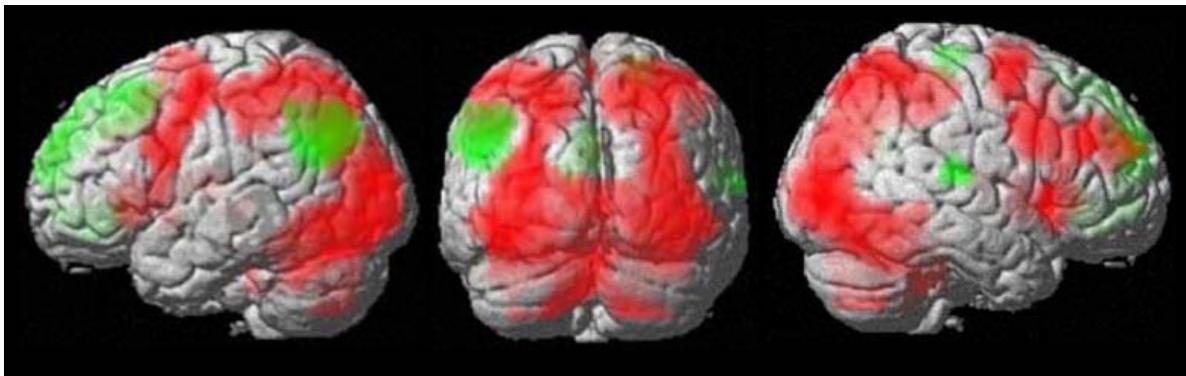


Abb. 7 Aktivierungsunterschiede zwischen normalem Lesen (grün) und Spiegellesen (rot) projiziert auf das MNI-Template (Voxel-Schwellenwert: $P < 0,001$ unkorrigiert; Cluster-Schwellenwert: $P < 0,05$ korrigiert).

3.3.3 Prozedurale Aspekte des Spiegellesens

Für die Bedingung Spiegellesen zeigte der Vergleich von langen Wörtern mit kurzen Wörtern eine Aktivitätszunahme im striatalen visuellen Kortex (Cuneus und Gyrus lingulis), im sensomotorischen Kortex (Gyrus postcentralis), im rechten dorsolateralen präfrontalen Kortex (Gyrus frontalis medius), im primären und supplementären Motorkortex (bilaterales SMA, linker Gyrus precentralis), sowie in der rechten anterioren Insel (s. Abb. 8 und Anhang Tab. 8A).

Der Vergleich von kurzen gespiegelten Worten mit langen gespiegelten Worten zeigte eine ausgeprägtere Aktivierung im inferioren parietalen Kortex links (Gyrus angularis), in den

medialen und dorsolateralen präfrontalen Regionen beidseits (linker medialer Gyrus frontalis superior, linker Gyrus frontalis superior und medius, rechtes Operculum), sowie im rechten Motorkortex (Gyrus precentralis) (s. Abb. 8 und Anhang Tab. 8B).

Die Analyse der mitmodellierten Verhaltensdaten zeigte, dass die Leseleistung beim Spiegelschriftlesen positiv mit einer Aktivierung des dorsolateralen und inferioren präfrontalen Kortex (Gyrus frontalis medius links und Gyrus frontalis inferior beidseits), der prä-SMA, des inferioren parietalen Kortex, des dorsalen occipitalen Kortex, des ventralen occipitotemporalen Kortex (Gyrus fusiformis) und des Kleinhirns korrelierte (s. Anhang Tab. 11A).

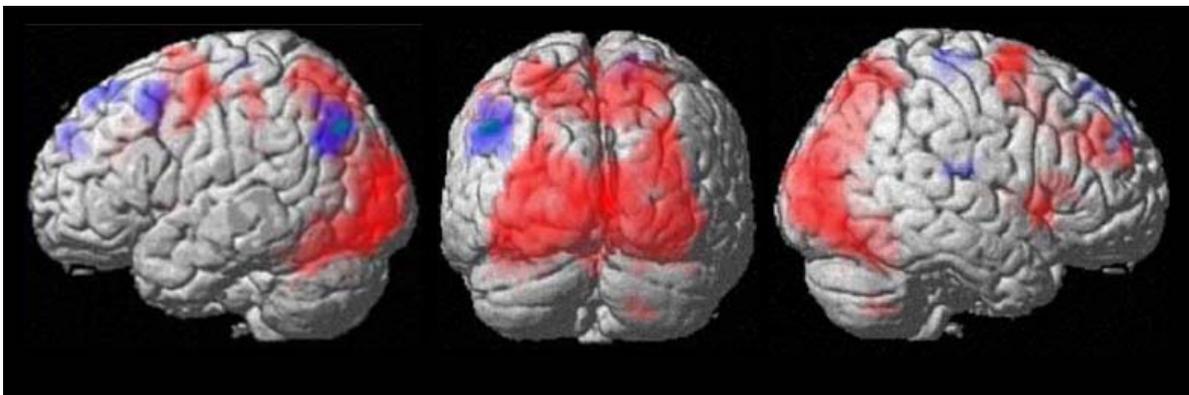


Abb. 8 Aktivierungsunterschiede zwischen Spiegellesen langer Wörter (rot) und kurzer Wörter (blau) projiziert auf das MNI-Template (Voxel-Schwellenwert: $P < 0,001$ unkorrigiert; Cluster-Schwellenwert: $P < 0,05$ korrigiert).

3.3.4 Inhaltliche Aspekte des Spiegellesens

Um die Aktivierung durch das Dekodieren und die präsematische Verarbeitung von gelesenen gespiegelten Worten zu untersuchen und dabei für okkulomotorische Effekte zu kontrollieren, verglichen wir das Lesen von Spiegelwörtern (kurz und lang) mit dem „Lesen“ von gespiegelten Punktmustern. Der Kontrast zeigte, dass der dorsale und ventrale occipitotemporale Kortex beidseits (Gyrus occipitalis inferior und Gyrus fusiformis), der inferiore Gyrus frontalis und das rechte Kleinhirn mit der spezifischen Verarbeitung von gespiegelten Worten assoziiert waren (s. Abb. 9 und Anhang Tab. 9).

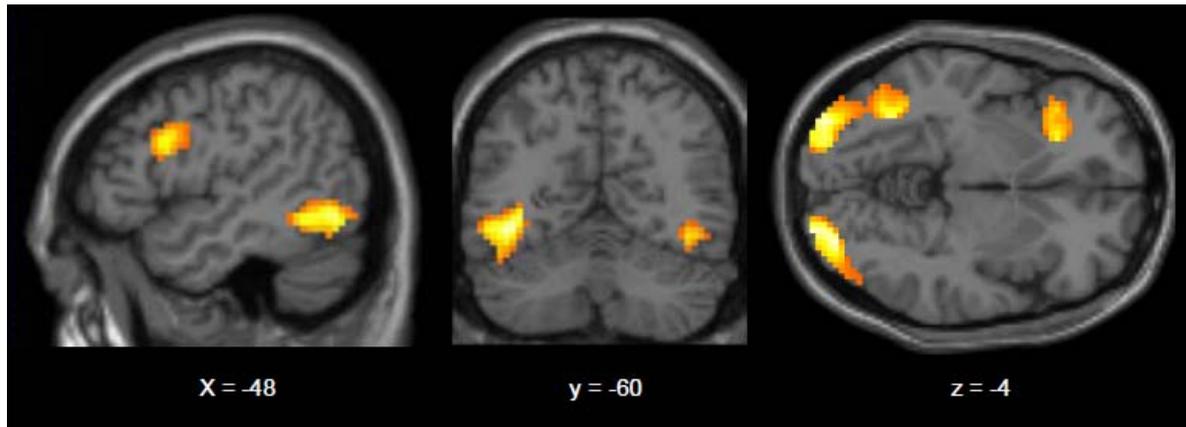


Abb. 9 Aktivierungsunterschiede zwischen Spiegellesen von Wörtern und Punktmustern projiziert auf das anatomische Mittelbild (T1) der Probanden (Voxel-Schwellenwert: $P < 0,001$ unkorrigiert; Cluster-Schwellenwert: $P < 0,05$ korrigiert).

3.3.5 Einfluss des Trainings auf das Aktivierungsmuster

Der Kontrast [Spiegellesen: Vor Training \leftrightarrow Nach Training] zielte auf trainingsabhängige Veränderungen des Aktivierungsmusters beim Spiegellesen ab, d.h. Areale die vor oder nach Training mehr oder weniger aktiviert waren. Die Analyse zeigte eine Zunahme der beschriebenen Aktivierung im Bereich des dorsalen occipitalen Kortex rechts sowie weniger ausgeprägt auch links, wobei dieser Cluster das definierte Signifikanzniveau knapp verfehlte. Im Gegenzug kam es nach Training zu einer signifikanten Abnahme der Aktivierung im Bereich des oberen Parietallappens rechts, bzw. diese Struktur war vor Training beim Spiegellesen mehr aktiv als nach dem Training (s. Abb. 10A und Anhang 12A).

3.4 Grauwertwertänderungen (VBM)

Zunahme des GM-Signals durch Training

Nach zweiwöchigem Lesetraining zeigte sich eine signifikante Zunahme der grauen Substanz im rechten dorsolateralen Kortex (s. Abb. 10B/C und Anhang Tab. 13). Diese korreliert mit dem Peak für spezifische Aktivierung beim Lesen von Spiegelschrift (Abstand 18 mm). Die Analyse der Kontrollgruppe zeigte keine Veränderungen der grauen

Substanz im Verlauf; auch dann nicht, wenn die Signifikanzschwelle auf 0,01 unkorrigiert reduziert wurde. An der Stelle der GM-Zunahme bei der Trainingsgruppe (peak voxel) ergab die Interaktionsanalyse (Gruppe x Zeit) eine signifikant deutlichere Zunahme der grauen Substanz bei der Trainings- als bei der Kontrollgruppe ($P = 0,00002$ unkorrigiert). Dies bestätigt, dass die beobachteten GM-Veränderungen nicht auf Feldveränderungen des Scanners im Laufe des Experiments oder sonstige vom Experiment unabhängigen Effekte zurückgeführt werden können.

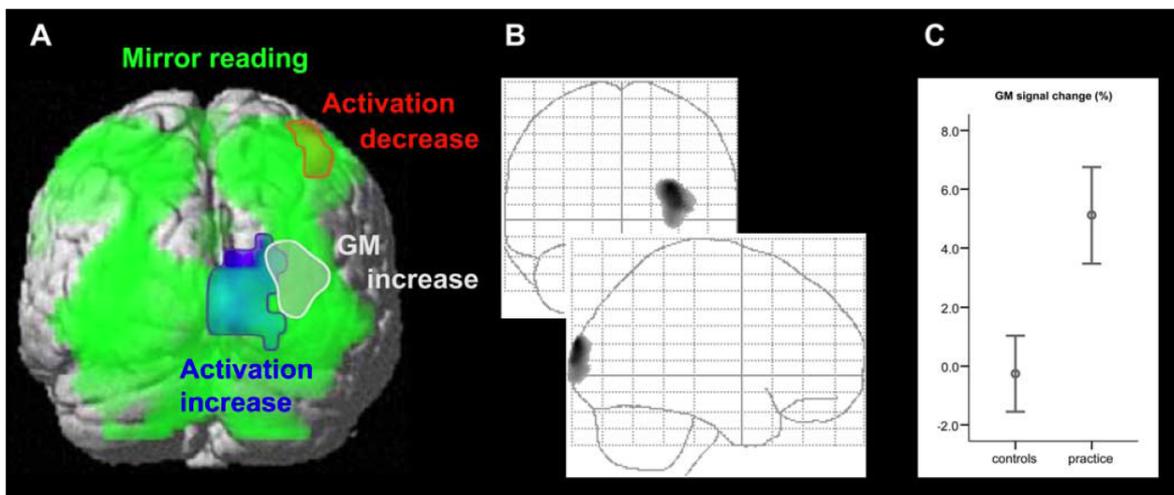


Abb. 10 Trainingsbedingte Änderungen der Aktivierung (fMRT) und der grauen Substanz (VBM) projiziert auf das MNI-Template (Voxel-Schwellenwert: $P < 0,001$ unkorrigiert; Cluster-Schwellenwert: $P < 0,05$ korrigiert)(Ilg, Wohlschlager et al. 2008).

4 Diskussion

4.1 Verhaltensdaten

Verbesserung der Leseleistung durch Training

Wie bereits in vorangehenden Studien demonstriert werden konnte (Ofen-Noy, Dudai et al. 2003), profitierten auch unsere Probanden von dem Spiegelschrift-Lesetraining. So war die Leseleistung von gespiegelten Worten nach Training signifikant besser als vor Training. Nach zweiwöchigem Lesetraining kam es bei allen Probanden zu einer signifikanten Zunahme der Lesegeschwindigkeit beim Lesen von Spiegelschrift. Beim normalen Lesen kam es hingegen zu keiner signifikanten Verbesserungen der Leseleistung. Dies lässt den Schluss zu, dass die Verbesserung beim Spiegelschriftlesen auf das Training und nicht auf eine allgemeine Adaptation an die Aufgabe zurückzuführen ist. Weiter belegen die Verhaltensdaten aus den drei Messungen der Leseleistung, dass der Trainingseffekt zu Beginn der Messung akzentuiert war und im Laufe des Trainings nachließ. Dieser Verlauf korrespondiert gut mit anderen Untersuchungen, die gezeigt haben, dass das prozedurale Lernen visueller Fähigkeiten einer negativ beschleunigten Funktion folgt (Poldrack und Gabrieli 2001).

Anpassung des Lesemusters durch Training

Die Analyse der Augenbewegungen beim Spiegellesen zeigte, dass eine verbesserte Leistung beim Lesen von Spiegelschrift mit qualitativen und quantitativen Veränderungen der Augenbewegungsmuster assoziiert ist. Nach Training zeigten die Probanden das typische treppenförmig wechselnde Muster von Fixationen und Sakkadensprüngen. Weiter konnten alle okulomotorischen Parameter (außer die Sakkadenamplitude) signifikant verbessert werden, wenn auch nicht das gleiche Niveau wie beim normalen Lesen erreicht wurde. Das wiederholte Training führte also zu einer erfolgreichen Anpassung der Verarbeitung von gespiegelten Worten an konventionelle Lesestrategien. Für diese Anpassung ergaben sich bedeutende interindividuelle Unterschiede, welche in großem

Maße von der jeweiligen Lesenleistung vor Training abhingen. Es scheint, dass sowohl beim normalen Lesen als auch beim Lesen von Spiegelschrift besser geschulte (oder begabtere) Leser einen besseren Zugang zu Graphemen haben, als weniger gute Leser. In diesem Kontext konnte man bei Patienten mit erworbenen Hirnläsionen in seltenen Fällen eine spontan erworbene Fähigkeit Spiegelschrift zu lesen beobachten. Man geht davon aus, dass es sich auch bei diesen Beobachtungen um einen besonders privilegierten Zugang zu gespiegelten Graphemen handelt (Heilman, Howell et al. 1980; Durwen und Linke 1988; Gottfried, Sancar et al. 2003). So beschrieben Pflugshaupt et al. vor kurzem einen Patienten, der nach hypoxischem Hirnschaden spontan die Fähigkeit zum Spiegelschriftschreiben und –lesen zeigte. Der Patient war nicht in der Lage, einen normalen Text vorzulesen, während er den selben Text in gespiegelter Form flüssig vortragen konnte. Eine Untersuchung der Augenbewegungen zeigte ein inverses Bewegungsmuster. Während sowohl im MRT als auch im EEG keine auffälligen Befunde zu finden waren, konnte im PET-Scan ein Hypometabolismus im frontalen, temporalen und occipitalen Kortex beidseits nachgewiesen werden (Pflugshaupt, Nyffeler et al. 2007). Es konnte gezeigt werden, dass bilaterale parietooccipitale Läsionen (Davidoff und Warrington 2001) und inferiore parietale Läsionen (Priftis, Rusconi et al. 2003) die Verarbeitung von gespiegelten Stimuli beeinflussen. Dabei entwickelten alle Patienten, die spontan Spiegelschrift lesen konnten auch die Fähigkeit, spiegelverkehrt zu schreiben. Unklar bleibt, ob das Spiegelschriftlesen in diesen Fällen Symptom einer allgemeinen Rechts-Links-Wahrnehmungsschwäche ist (Heilman, Howell et al. 1980; Pflugshaupt, Nyffeler et al. 2007) oder ein spezifisches Phänomen darstellt (Downey 1914; Gottfried, Sancar et al. 2003). In diesem Zusammenhang ist ein Fallbericht von Downey aus dem Jahr 1914 interessant, der über eine 25-jährige Patientin berichtet, die spontan Spiegellesen und Spiegelschreiben konnte. Downey interpretierte dieses Phänomen als Ausdruck einer generellen Orientierungsschwierigkeit, welche mit Rechtshändigkeit assoziiert sei (Downey und Payson 1917). Die Annahme, dass Rechtshänder Linkshändern in Bezug auf die Verarbeitung von gespiegelten Stimuli überlegen sind, konnte in weiteren Studien belegt werden (Bradshaw, Nettleton et al. 1985; Annett 1991). Es wird angenommen, dass Rechtshändigkeit und eine Dominanz der rechten Hemisphäre für die visuell-räumliche Wahrnehmung mit einem privilegierten Zugang zur Verarbeitung und Kodierung von gespiegelten visuellen Stimuli assoziiert sind. Die Hypothese lautet, dass der Fähigkeit zum spontanen Spiegelschriftlesen und –schreiben gespiegelte Engramme zugrunde liegen,

welche von ungespiegelten Engrammen überschrieben oder von der kontralateralen Hemisphäre unterdrückt werden und durch eine adäquate Hirnschädigung „freigeschaltet“ werden können. Eine rechtshemisphärische Dominanz für Spiegellesen und andere visuell-räumliche Transformationen wurde in entsprechenden Studien (Dong, Fukuyama et al. 2000) und unseren Ergebnisse bestätigt.

Zusammenfassend kann man festhalten, dass das Gehirn die Fähigkeit besitzt, sich an die Verarbeitung neuer visueller Stimuli (wie in unserem Experiment gespiegelte Worte) anzupassen. Offen bleibt, ob diese Anpassung durch einen privilegierten Zugang zu gespiegelten Graphemen oder durch spezifische visuell-räumliche Transformationsprozesse erreicht wird. Gesunde Probanden können ihre Wortverarbeitungsprozesse und Lesestrategien gut an veränderte visuelle Bedingungen anpassen (Fornos, Sommerhalder et al. 2006). Durch derartige experimentelle Manipulationen kann man bei gesunden Probanden Leseschwierigkeiten imitieren, wie sie bei Patienten mit parafovealem homonymen Gesichtsfeldausfall vorliegen (McConkie und Rayner 1975; McConkie und Rayner 1976; Ikeda und Saida 1978; Rayner und Bertera 1979; Rayner, Inhoff et al. 1981; Cummings und Rubin 1992; Fine und Rubin 1999). Auch Patienten können sich erfolgreich adaptieren und bedeutende Sehfeld einschränkungen beim Verarbeiten von Wort und Text kompensieren. Diese Fähigkeit beruht auf der Entwicklung entsprechender Textverarbeitungsstrategien und okkulomotorischen Adaption an veränderte visuell-räumliche Bedingungen. Sowohl die okkulomotorische Adaptation als auch die angepasste visuell-räumliche Transformation weist auf eine Plastizität zugrunde liegender neuronaler Prozesse hin (Schuett, Heywood et al. 2008).

4.2 Funktionelle MRT

Welche Regionen sind beim Lesen beteiligt?

Beim normalen Lesen zeigte sich im Vergleich zum Spiegellesen eine vermehrte Aktivierung in Bereichen, die wiederholt als für das Lesen normaler Texte wichtig erachtet wurden. Diese Regionen umfassen den linken medialen und dorsolateralen präfrontalen Kortex, den Gyrus angularis und den Präkuneaus beidseits, sowie den rechten superioren temporalen Kortex. Mehrere Studien mit Schwerpunkt Lesen und Leseschwierigkeiten beschreiben in diesem Zusammenhang die genannten Bereiche (Bookheimer 2002; Mechelli, Crinion et al. 2005). So wurde der Gyrus angularis wiederholt mit der

Prozessierung von semantischen Aspekten beim Lesen und Benennen assoziiert (Binder, McKiernan et al. 2003; Mechelli, Josephs et al. 2007), während der Präkuneus eine Aktivierung im Zusammenhang mit phonologischen Aspekten des Lesens und Benennens zeigte (McDermott, Petersen et al. 2003; Price, McCrory et al. 2006). Bei der visuellen Wahrnehmung von Wörtern werden Areale im superioren temporalen Kortex mitaktiviert, welche an der phonologischen Verarbeitung dieser Worte beteiligt sind (Dong, Fukuyama et al. 2000; Hara, Nakamura et al. 2007). Diese Ergebnisse korrelieren mit Symptomen von Patienten mit linkshemisphärischem Schlaganfall. Die Patienten zeigten bei Schädigung des supramarginalen Gyrus (welcher dem Gyrus angularis anliegt) und des posterioren inferioren Gyrus temporalis/ Gyrus fusiformis Leseschwierigkeiten (Philipose, Gottesman et al. 2007). Nachdem normales Lesen weniger anspruchsvoll ist und weniger Arbeitsspeicher in Anspruch nimmt als Spiegellesen, könnte die deutliche Aktivierung des Gyrus angularis beim normalen Lesen auch durch vermehrte semantische Assoziationen mit den präsentierten Worten verursacht werden, während beim Spiegellesen die Dekodierung der Wörter im Vordergrund steht.

Im Vergleich zu normalem Lesen resultierte Spiegellesen in einer ausgeprägteren Aktivierung des dorsalen und ventralen occipitotemporalen Kortex, im superior parietalen Kortex, im posterioren Präkuneus sowie im dorsolateralen und medialen präfrontalen Kortex. Dieses Aktivierungsmuster entspricht den Ergebnissen anderer Studien über die visuell-räumliche Verarbeitung und Transformation von geschriebener Sprache, die ebenfalls eine Aktivierung im Bereich des dorsalen visuellen und weniger ausgeprägt auch im Bereich des ventralen visuellen Pfades zeigten (Goebel, Linden et al. 1998; Poldrack, Desmond et al. 1998; Dong, Fukuyama et al. 2000; Poldrack und Gabrieli 2001; Mochizuki-Kawai, Tsukiura et al. 2006). Poldrack et al. waren die ersten, die die Effekte von Training auf das Lesen von Spiegelschrift in funktionellen MRT-Studien untersuchten. Ähnlich unseren Ergebnissen konnten sie beim Vergleich von Spiegellesen und normalem Lesen ein breites Aktivierungsmuster beidseits in occipitalen, parietalen und temporoinferioren Regionen des Kortex zeigen (Poldrack, Desmond et al. 1998). Dong et al. untersuchten die Aktivierung beim Lesen von gespiegelten japanischen Wörtern (*Kana*), welche man von oben nach unten liest (ob gespiegelt oder nicht), um so die okulomotorischen Unterschiede beim Spiegellesen zu minimieren und auf die visuell-räumliche Transformation und kognitive Verarbeitung gespiegelter Worte zu fokussieren. Auch sie beobachteten eine mit unseren Ergebnissen übereinstimmende Aktivierung in

occipitalen und parietalen Regionen (Dong, Fukuyama et al. 2000). Die Rolle von parietalen Hirnrindenarealen in Bezug auf die visuell-räumliche Dekodierung von Buchstabensträngen ist an leseschwachen Probanden untersucht worden. Vor Instruierung zeigten leseschwache Probanden deutlich weniger Aktivierung im parietalen Kortex als lesestarke Probanden. Unmittelbar nach Instruierung demonstrierten die schlechten Leser eine deutliche Zunahme der Aktivierung im Gyrus angularis links sowie im linken superioren Lobus parietalis. Die Aktivierung steigerte sich binnen eines Jahres systematischer Übung auf ein im Vergleich zu guten Lesern normales Niveau. Man geht davon aus, dass das Training eine angepasste Wortverarbeitung bewirkt (Meyler, Keller et al. 2007). Weiter konnten Studien belegen, dass die mentale Rotation von Objekten mit einer Aktivierung in medialen und dorsolateralen prämotorischen Arealen einhergeht (Hawkins, Cohen et al. 1998; Dong, Fukuyama et al. 2000). Ähnliche Aktivierungsmuster bei unseren Studienergebnissen lassen darauf schließen, dass beim Lesen von Spiegelschrift ebenfalls mentale Rotation eine Rolle spielt.

Prozedurale Aspekte des Spiegellesens

Spiegellesen erfordert zum einen die visuell-räumliche Transformation von rechts nach links und zum anderen die Translation von visuellen Zeichen (z.B. Buchstaben) in semantische und phonetische Einheiten (Phoneme). Dieser Vorgang ist an bestimmte Augenbewegungsmuster beim Lesen gekoppelt. Um prozedurale (z.B. das inverse Lesemuster) und inhaltliche Aspekte (z.B. die Dekodierung der Buchstabenstränge) zu untersuchen, verglichen wir lange Wörter mit kurzen Wörtern. Wir gingen davon aus, dass das Lesen langer Wörter einen höheren Anspruch an die prozedurale Komponente stellt, als das Lesen kurzer Worte, da hierbei die visuell-räumliche Verarbeitung weniger im Vordergrund steht. Die Analyse zeigte, dass die Aktivierung beim Spiegellesen in erster Linie mit dem Lesen von langen Worten assoziiert war. Wir modellierten die Anzahl der entzifferten Worte als Kovariable um für reine Leistungseffekte zu kontrollieren. Diesbezüglich könnte man argumentieren, dass die Aktivierungsunterschiede, die sich beim Lesen kurzer und langer Worte ergaben auf einer unterschiedlichen Gewichtung der beiden Bedingungen beruhen (ungleiche Anzahl der verarbeiteten Buchstaben pro Knopfdruck). Dieses kann jedoch durch die spezifische Analyse der leistungsabhängigen Aktivierung widerlegt werden. So korreliert die Aktivierung in den spiegelschriftaktivierten Arealen positiv mit der Leistung beim Lesen von Spiegelschrift. Beim Lesen kurzer gespiegelter

Worte zeigte sich im Vergleich zum Lesen langer gespiegelter Worte eine ausgeprägtere Aktivierung im linken Gyrus angularis, bilateral in medialen, inferioren und dorsolateralen präfrontalen Regionen, sowie im rechten Motorkortex. Ein ähnliches Aktivierungsmuster findet sich auch beim normalen Lesen, so dass davon auszugehen ist, dass das Lesen von kurzen gespiegelten Worten weniger anstrengend und dem normalen Lesen ähnlicher ist als das Lesen langer gespiegelter Worte. Weiterhin bestätigt der Vergleich, dass die streng spiegelschriftbezogene Aktivierung im dorsalen occipitalen Kortex, sowie im superioren parietalen und dorsolateralen präfrontalen Kortex in erster Linie von prozeduralen Aspekten des Spiegellesens abhängt. Eine alternative Erklärung wäre, dass die Verarbeitung von langen Wörtern einen grösseren Anspruch an das visuelle Arbeitsgedächtnis stellt.

Inhaltliche Aspekte des Spiegellesens

Zahlreiche Studien belegen, dass die Transformation von gespiegelten Worten primär in spezialisierten Arealen im dorsalen visuellen Pfad statt findet (Goebel, Linden et al. 1998; Poldrack, Desmond et al. 1998; Dong, Fukuyama et al. 2000; Poldrack und Gabrieli 2001). Dass dorsale parietale und occipitale Regionen in die visuell-räumliche Transformation beim Spiegellesen involviert sind, bestätigen die unterschiedlichen Aktivierungsmuster beim Lesen kurzer und langer gespiegelter Worte. Um für die Aktivierung durch die Dekodierung und die semantische Verarbeitung gespiegelter Worte zu kontrollieren und uns auf die Aktivierung durch die inverse Leserichtung und inverse Augenbewegung zu konzentrieren, verglichen wir Spiegellesen mit dem „Lesen“ von gespiegelten Punktmustern. Der Kontrast zeigte, dass das spiegelverkehrte Lesen sinnvoller Buchstabenstränge (Worte) im Gegensatz zu sinnlosen Stimuli (Punktmuster) eine vermehrte Aktivierung sowohl im ventralen visuellen Strang (z.B. Gyrus occipitalis inferior und Gyrus fusiformis) als auch im inferioren frontalen Kortex der dominanten Hemisphäre (z.B. linker Gyrus frontalis inferior) bewirkte. Die Bedeutung der inferioren frontalen Hirnregionen für die Wortverarbeitung ist auch durch andere Studien gut belegt (Bookheimer 2002; Mechelli, Crinion et al. 2005; Price, McCrory et al. 2006). Die Involvierung des Gyrus fusiformis in sprachliche Aufgaben konnte wiederholt dargestellt werden und spricht dafür, dass bestimmte Regionen des inferioren temporalen Kortex mit der Verarbeitung von geschriebenen Worten spezifisch assoziiert sind (Devlin, Jamison et al. 2006). Parametrische fMRT- und EEG-Analysen zeigen, dass Aktivierung und

aufgabenspezifische Potentiale im linken Gyrus fusiformis von der Häufigkeit der Präsentation einzelner Worte abhängen (Hauk, Davis et al. 2008; Proverbio, Zani et al. 2008). Unklar bleibt, ob die Aktivierung im ventralen occipitalen Kortex spezifisch ist für die Verarbeitung von Wörtern oder ob sie auf allgemeine Aspekte der Verarbeitung von Buchstabenfolgen oder anderen Symbol-Reihen zurückzuführen ist (Nobre, Allison et al. 1994; Hawkins, Cohen et al. 1998; Dehaene, Le Clec et al. 2002; McCandliss, Cohen et al. 2003; Devlin, Jamison et al. 2006; Starrfelt und Gerlach 2007). Trotz ungeklärter Fragen hinsichtlich seiner genauen Funktion wird die besondere Bedeutung des posterioren Gyrus fusiformis für das direkte Erkennen von Graphemen (gespiegelt oder ungespiegelt) durch Studien an Patienten mit Alexie belegt (Leff, Crewes et al. 2001).

Basierend auf der Evidenz erwähnter Studien und unseren Verhaltens- und Bildgebungsdaten gehen wir davon aus, dass Spiegellesen verschiedene Teilprozesse umfasst, welche sich in unterschiedlichen Aktivierungsmustern widerspiegeln, die prozedurale, visuell-räumliche und semantische Komponenten repräsentieren. Diese Annahme wird untermauert durch die beschriebene Dichotomie des Aktivierungsmusters. So spielten sich prozedurale des Spiegellesens offensichtlich eher im dorsalen visuellen Pfad ab, während inhaltliche Aspekte des Spiegellesens in Anteilen des ventralen visuellen Pfades verarbeitet werden.

Einfluss des Trainings auf das Aktivierungsmuster

Die fMRT ergab eine trainingsbedingte Abnahme der Aktivierung im rechten superioren parietalen Kortex und eine Zunahme der Aktivierung im dorsalen occipitalen Kortex rechts. Mehrere Studien mit verschiedenen Trainingsprotokollen haben den Einfluss von Training auf die Aktivierung während des Lesens von Spiegelschrift untersucht. Zum Teil mit widersprüchlichen Ergebnissen. Poldrack et al. analysierten die Unterschiede zwischen drei Sitzungen von Spiegellesen innerhalb von zwei Wochen. Übereinstimmend mit unseren Ergebnissen fanden sie eine trainingsinduzierte Abnahme der Aktivierung im Bereich des rechten superioren parietalen Kortex (Poldrack, Desmond et al. 1998). Im Gegensatz zu unseren Ergebnissen fanden sie jedoch auch Regionen mit einer von der Leseleistung abhängigen Abnahme der Aktivierung im Bereich des posterioren occipitalen Kortex beidseits, des rechten Pulvinar, des rechten inferioren Kleinhirns und des rechten inferioren temporalen Kortex. Die Deaktivierung schloss Teile des Gyrus occipitalis inferior und medius mit ein, welche in unserem Experiment eine Aktivitätszunahme zeigten. Darüber

hinaus wurde eine Abnahme der Aktivierung des Präkuneus, des linken superiores parietalen Kortex, des linken Gyrus fusiformis, des rechten superiores temporalen Kortex und des rechten Kleinhirns beobachtet. Diesbezüglich ist anzumerken, dass sich die Studien hinsichtlich Training, Paradigma und statistischer Auswertung teilweise erheblich unterschieden. So führten Kassubek et al. zwei fMRT-Messungen an zwei aufeinander folgenden Tagen durch. Eine vor und eine nach einem mehrstündigen intensiven Training von Spiegellesen unmittelbar vor der zweiten Untersuchung am nächsten Tag (Kassubek, Schmidtke et al. 2001). Wie in unserem Experiment zeigte sich auch hier eine Aktivitätsabnahme im Bereich des rechten superiores parietalen Kortex. Daraus schlossen die Autoren auf eine Zunahme der Effizienz von spezialisierten mentalen Transformationsprozessen und auf eine damit assoziierte Verminderung der Anstrengung und Zeit, die man für die Dekodierung von spiegelverkehrten Buchstaben und deren Speicherung im visuell-räumlichen Arbeitsspeicher benötigt. Dieser Argumentation folgend könnte die Aktivitätszunahme in höheren visuellen Arealen des dorsalen occipitalen Kortex einer Zunahme von spezifischen Prozessen des direkten Erkennens von gespiegelten Graphemen entsprechen, während die initiale Mehraktivierung im Bereich des rechten superiores parietalen Kortex einer initialen Mehranstrengung durch die mentale visuell-räumliche Transformation entspräche (Poldrack, Desmond et al. 1998).

4.3 Strukturelle MRT (VBM)

Trainingsabhängige Zunahme der grauen Substanz

In der vorliegenden Studie wurde nach Wissen der Autorin zum ersten Mal der direkte Zusammenhang zwischen trainingsinduzierten Grauwertänderungen in der MRT (VBM) und entsprechenden Aktivitätsänderungen (fMRT) untersucht. Dabei konnte gezeigt werden, dass die Zunahme der grauen Substanz im rechten dorsolateralen occipitalen Kortex mit der aufgabenspezifischen Aktivierung und Aktivitätsänderung durch Training korrelierte (Ilg, Wohlschlag et al. 2008). Die mittlere relative GM-Veränderung von 5 % stimmt mit den Ergebnissen von Draganski et al. überein (Draganski, Gaser et al. 2004). Sowohl die Aktivitäts- als auch Grauwertänderungen waren rechtshemisphärisch betont. Dies bestätigt die Ergebnisse vorausgehender Studien, welche sowohl im Zusammenhang mit dem Lesen „normaler“ gespiegelter Wörter (Kassubek, Schmidtke et al. 2001) als auch

mit dem Lesen gespiegelter japanischer „*Kanawörter*“ (Dong, Fukuyama et al. 2000) über eine parietale rechtshemisphärische Betonung berichten. Die Ergebnisse bestätigen somit die Annahme einer rechtshemisphärischen Dominanz für visuell-räumliche Transformationsprozesse, wie sie bereits im Zusammenhang mit Experimenten über die mentale Rotation von Objekten und Zeichen berichtet wurde (Harris, Egan et al. 2000; Podzebenko, Egan et al. 2002).

Physiologische Entsprechung der trainingsinduzierten GM-Zunahme

Während man allgemein davon ausgeht, dass neurodegenerative Prozesse mit einem Verlust von grauer Substanz in der VBM assoziiert sind (Baron, Chetelat et al. 2001; Thieben, Duggins et al. 2002), bleibt die physiologische Basis von trainingsabhängigen regionalen GM-Unterschieden bei gesunden Probanden (oder Patienten in Rehabilitation) unklar. Eine Größenänderung von Neuronen und Gliazellen, Genese von Gliazellen (oder sogar Neuronen), sowie Veränderungen der intrakortikalen axonalen Architektur (am wahrscheinlichsten Synaptogenese) und sogar Veränderungen des Blutflusses oder der interstitiellen Flüssigkeit wurden diskutiert (May und Gaser 2006).

So könnte die trainingsbedingte Zunahme der grauen Substanz, wie sie in mehreren Studien gezeigt wurde (Draganski, Gaser et al. 2004; Draganski, Gaser et al. 2006), lediglich Ausdruck einer vorhergegangenen Aktivierung sein (z.B. durch eine Zellschwellung) oder auf ein Remodelling der intrakortikalen synaptischen Verschaltung zurückzuführen sein. Die Tatsache, dass beim Menschen eine Zunahme der grauen Substanz durch rTMS bereits innerhalb eines Zeitraums von fünf Tagen beobachtet wurde (May, Hajak et al. 2007), spricht eher für schnell adaptierende Prozesse im Bereich der synaptischen Plastizität. Langsamere Prozesse wie Neuro- und Gliazellgenese dagegen werden für unwahrscheinlicher gehalten (May, Hajak et al. 2007). Darüber hinaus stellen neuere Untersuchungen hinsichtlich der C14-Integration in die DNA neokortikaler Zellen von Probanden, die während der überirdischen Atombombenversuche der 70er Jahre geboren wurden, eine postembryonale kortikale Neurogenese prinzipiell in Frage (Bhardwaj, Curtis et al. 2006). Zwei Argumente sprechen gegen einen Zusammenhang mit der bloßen Aktivierung und für einen Zusammenhang mit einem prozessspezifischen Remodelling der intrakortikalen Verschaltung. Zum einen lässt die Tatsache, dass sich die beobachtete Veränderung allein durch ein 15-minütiges Training erreichen ließ einen Zusammenhang

mit einer anhaltenden Aktivierung oder einer aktivitätsinduzierten Zellschwellung sehr unwahrscheinlich erscheinen. Zum anderen korrelierte die Signaländerung nicht mit dem Areal, welches am meisten aktiv war, sondern die höchste Korrelation mit der Verarbeitung von gespiegelten Wörtern aufwies. Unabhängig vom exakten Mechanismus (der sich kernspintomographisch lediglich eingrenzen lässt) bestätigt die beobachtete Korrelation zwischen aufgabenspezifischer Aktivierung und trainingsinduzierter Zunahme an grauer Substanz die funktionelle Spezifität von trainingsbedingten VBM-Veränderungen und eine entscheidende Rolle von struktureller Neuroplastizität für die Verarbeitung neuer Informationen und prozeduraler Anforderungen (Chambers, Potenza et al. 2004).

5 Zusammenfassung

Die neurophysiologische Basis von trainingsinduzierten kernspintomographisch messbaren Änderungen der grauen Substanz ist bislang ungeklärt. Um den Zusammenhang von neuronaler Aktivierung und trainingsinduzierten Grauwertänderungen besser zu verstehen, führten wir eine kombinierte longitudinale funktionelle (fMRT) und morphometrische (VBM) Studie durch. Als Paradigma diente das Lesen von Spiegelschrift. Im Vergleich zu normalem Lesen zeigte sich beim Lesen von Spiegelschrift eine ausgeprägte Aktivierung im Bereich des dorsolateralen occipitalen Kortex, des superior parietalen Kortex, des medialen und dorsolateralen präfrontalen Kortex, sowie der vorderen Insel und des Kleinhirns. Ein tägliches fünfzehnminütiges Training führte nach zwei Wochen zu einer deutlichen Verbesserung der Performance beim Spiegellesen sowie Angleichung des Lesemusters an die normale Lesebedingung. Diese trainingsbedingten Veränderungen gingen mit einer Abnahme der Aktivierung im rechten superioren parietalen Kortex und einer Zunahme der Aktivierung im rechten dorsolateralen occipitalen Kortex einher. Im gleichen Areal zeigte sich eine signifikante Zunahme der Signalintensität für graue Substanz. Darüber hinaus zeigte sich hier eine spezifische Korrelation mit der durch Spiegellesen bedingten Aktivierung, was den Schluss zulässt, dass die beobachteten Signaländerungen der grauen Substanz mit aufgabenspezifischen Anpassungsprozessen korrelieren. Es werden verschiedene physiologische Erklärungsmodelle der beobachteten Signalveränderungen diskutiert. Zusammenfassend legen unsere Ergebnisse und Evidenz aus anderen Untersuchungen einen Zusammenhang mit einer synaptischen Remodellierung spezifischer neuronaler Netzwerke nahe.

6 Literaturverzeichnis

- Abraham, W. C., Logan, B., Greenwood, J. M. und Dragunow, M. Induction and experience-dependent consolidation of stable long-term potentiation lasting months in the hippocampus. *J Neurosci* (2002), 22, 9626-34.
- Annett, M. Reading upside down and mirror text in groups differing for right minus left hand skill. *European Journal of Cognitive Psychology* (1991), 3, 363-377.
- Ashburner, J. und Friston, K. J. Voxel-based morphometry--the methods. *Neuroimage* (2000), 11, 805-21.
- Attwell, D. und Iadecola, C. The neural basis of functional brain imaging signals. *Trends Neurosci* (2002), 25, 621-5.
- Baron, J. C., Chetelat, G., Desgranges, B., Perchey, G., Landeau, B., de la Sayette, V. und Eustache, F. In vivo mapping of gray matter loss with voxel-based morphometry in mild Alzheimer's disease. *Neuroimage* (2001), 14, 298-309.
- Bhardwaj, R. D., Curtis, M. A., Spalding, K. L., Buchholz, B. A., Fink, D., Bjork-Eriksson, T., Nordborg, C., Gage, F. H., Druid, H., Eriksson, P. S. und Frisen, J. Neocortical neurogenesis in humans is restricted to development. *Proc Natl Acad Sci U S A* (2006), 103, 12564-8.
- Binder, J. R., McKiernan, K. A., Parsons, M. E., Westbury, C. F., Possing, E. T., Kaufman, J. N. und Buchanan, L. Neural correlates of lexical access during visual word recognition. *J Cogn Neurosci* (2003), 15, 372-93.
- Bliss, T. V. und Gardner-Medwin, A. R. Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the unanaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J Physiol* (1973), 232, 357-74.
- Bookheimer, S. Functional MRI of language: new approaches to understanding the cortical organization of semantic processing. *Annu Rev Neurosci* (2002), 25, 151-88.
- Bradshaw, J. L., Nettleton, N. C., Wilson, L. und Burden, V. Mirror reading in right and left handers: are sinistrals really superior? *Brain Lang* (1985), 26, 322-31.
- Chambers, R. A., Potenza, M. N., Hoffman, R. E. und Miranker, W. Simulated apoptosis/neurogenesis regulates learning and memory capabilities of adaptive neural networks. *Neuropsychopharmacology* (2004), 29, 747-58.
- Cooke, S. F. und Bliss, T. V. Plasticity in the human central nervous system. *Brain* (2006), 129, 1659-73.
- Cuadra, M. B., Cammoun, L., Butz, T., Cuisenaire, O. und Thiran, J. P. Comparison and validation of tissue modelization and statistical classification methods in T1-weighted MR brain images. *IEEE Trans Med Imaging* (2005), 24, 1548-65.
- Cummings, R. W. und Rubin, G. S. Reading speed and saccadic eye movements with an artificial paracentral scotoma. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* (1992), 33, 1418.

- Davidoff, J. und Warrington, E. K. A particular difficulty in discriminating between mirror images. *Neuropsychologia* (2001), 39, 1022-36.
- Dehaene, S., Le Clec, H. G., Poline, J. B., Le Bihan, D. und Cohen, L. The visual word form area: a prelexical representation of visual words in the fusiform gyrus. *Neuroreport* (2002), 13, 321-5.
- Devlin, J. T., Jamison, H. L., Gonnerman, L. M. und Matthews, P. M. The role of the posterior fusiform gyrus in reading. *J Cogn Neurosci* (2006), 18, 911-22.
- Dong, Y., Fukuyama, H., Honda, M., Okada, T., Hanakawa, T., Nakamura, K., Nagahama, Y., Nagamine, T., Konishi, J. und Shibasaki, H. Essential role of the right superior parietal cortex in Japanese kana mirror reading: An fMRI study. *Brain* (2000), 123 (Pt 4), 790-9.
- Downey, J. E. On the reading and writing of mirror-script. *Psychological Review* (1914), 21, 408-441.
- Downey, J. E. und Payson, E. B. Unidextrality and mirror-reading. *Journal of Experimental Psychology* (1917), 2, 393-415.
- Draganski, B., Gaser, C., Busch, V., Schuierer, G., Bogdahn, U. und May, A. Neuroplasticity: changes in grey matter induced by training. *Nature* (2004), 427, 311-2.
- Draganski, B., Gaser, C., Kempermann, G., Kuhn, H. G., Winkler, J., Buchel, C. und May, A. Temporal and spatial dynamics of brain structure changes during extensive learning. *J Neurosci* (2006), 26, 6314-7.
- Durwen, H. F. und Linke, D. B. [Temporary mirror writing and mirror reading as disinhibition phenomena? A case study]. *Neuropsychologia* (1988), 26, 483-90.
- Eickhoff, S. B., Stephan, K. E., Mohlberg, H., Grefkes, C., Fink, G. R., Amunts, K. und Zilles, K. A new SPM toolbox for combining probabilistic cytoarchitectonic maps and functional imaging data. *Neuroimage* (2005), 25, 1325-35.
- Fine, E. M. und Rubin, G. S. Reading with simulated scotomas: attending to the right is better than attending to the left. *Vision Res* (1999), 39, 1039-48.
- Fornos, A. P., Sommerhalder, J., Rappaz, B., Pelizzone, M. und Safran, A. B. Processes involved in oculomotor adaptation to eccentric reading. *Invest Ophthalmol Vis Sci* (2006), 47, 1439-47.
- Fox, P. und Raichle, M. E. Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects. *Proc Natl Acad Sci* (1986), 83, 1140-1144.
- Gage, F. H. Mammalian neural stem cells. *Science* (2000), 287, 1433-8.
- Gaser, C. und Schlaug, G. Brain structures differ between musicians and non-musicians. *J Neurosci* (2003), 23, 9240-5.
- Goebel, R., Linden, D. E., Lanfermann, H., Zanella, F. E. und Singer, W. Functional imaging of mirror and inverse reading reveals separate coactivated networks for oculomotion and spatial transformations. *Neuroreport* (1998), 9, 713-9.
- Goldberg, J. L. und Barres, B. A. Nogo in nerve regeneration. *Nature* (2000), 403, 369-70.
- Good, C. D., Johnsrude, I. S., Ashburner, J., Henson, R. N., Friston, K. J. und Frackowiak, R. S. A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *Neuroimage* (2001), 14, 21-36.
- Gottfried, J. A., Sancar, F. und Chatterjee, A. Acquired mirror writing and reading: evidence for reflected graphemic representations. *Neuropsychologia* (2003), 41, 96-107.
- Hara, N. F., Nakamura, K., Kuroki, C., Takayama, Y. und Ogawa, S. Functional neuroanatomy of speech processing within the temporal cortex. *Neuroreport* (2007), 18, 1603-7.

- Harris, I. M., Egan, G. F., Sonkkila, C., Tochon-Danguy, H. J., Paxinos, G. und Watson, J. D. Selective right parietal lobe activation during mental rotation: a parametric PET study. *Brain* (2000), 123 (Pt 1), 65-73.
- Hauk, O., Davis, M. H. und Pulvermuller, F. Modulation of brain activity by multiple lexical and word form variables in visual word recognition: A parametric fMRI study. *Neuroimage* (2008), 42, 1185-95.
- Hawkins, R. D., Cohen, T. E., Greene, W. und Kandel, E. R. Relationships between dishabituation, sensitization, and inhibition of the gill- and siphon-withdrawal reflex in *Aplysia californica*: effects of response measure, test time, and training stimulus. *Behav Neurosci* (1998), 112, 24-38.
- Hebb, D. "The Organization of Behavior". Wiley, New York, 1949.
- Heilman, K. M., Howell, G., Valenstein, E. und Rothi, L. Mirror-reading and writing in association with right-left spatial disorientation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (1980), 43, 774-80.
- Hornak, J., Rolls, E. T. und Wade, D. Face and voice expression identification in patients with emotional and behavioural changes following ventral frontal lobe damage. *Neuropsychologia* (1996), 34, 247-61.
- Hyder, F., Rothman, D. L., Mason, G. F., Rangarajan, A., Behar, K. L. und Shulman, R. G. Oxidative glucose metabolism in rat brain during single forepaw stimulation: a spatially localized $^1\text{H}[^{13}\text{C}]$ nuclear magnetic resonance study. *J Cereb Blood Flow Metab* (1997), 17, 1040-7.
- Ikeda, M. und Saida, S. Span of recognition in reading. *Vision Res* (1978), 18, 83-8.
- Ilg, R., Wohlschlagel, A. M., Gaser, C., Liebau, Y., Dauner, R., Woller, A., Zimmer, C., Zihl, J. und Muhlau, M. Gray matter increase induced by practice correlates with task-specific activation: a combined functional and morphometric magnetic resonance imaging study. *J Neurosci* (2008), 28, 4210-5.
- Kassubek, J., Schmidtke, K., Kimmig, H., Lucking, C. H. und Greenlee, M. W. Changes in cortical activation during mirror reading before and after training: an fMRI study of procedural learning. *Brain Res Cogn Brain Res* (2001), 10, 207-17.
- Kempermann, G. und Gage, F. H. New nerve cells for the adult brain. *Sci Am* (1999), 280, 48-53.
- Kwong, K. K., Belliveau, J. W., Chesler, D. A., Goldberg, I. E., Weisskoff, R. M., Poncelet, B. P., Kennedy, D. N., Hoppel, B. E., Cohen, M. S., Turner, R. und et al. Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. *Proc Natl Acad Sci U S A* (1992), 89, 5675-9.
- Leff, A. P., Crewes, H., Plant, G. T., Scott, S. K., Kennard, C. und Wise, R. J. The functional anatomy of single-word reading in patients with hemianopic and pure alexia. *Brain* (2001), 124, 510-21.
- Logothetis, N. K., Pauls, J., Augath, M., Trinath, T. und Oeltermann, A. Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature* (2001), 412, 150-7.
- Maguire, E. A., Gadian, D. G., Johnsrude, I. S., Good, C. D., Ashburner, J., Frackowiak, R. S. und Frith, C. D. Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers. *Proc Natl Acad Sci U S A* (2000), 97, 4398-403.
- Mansfield, P. Multi-Planar Image Formation using NMR Spin Echoes. *J. Phys. C.* (1977), 10, 55-88.
- May, A. und Gaser, C. Magnetic resonance-based morphometry: a window into structural plasticity of the brain. *Curr Opin Neurol* (2006), 19, 407-11.

- May, A., Hajak, G., Ganssbauer, S., Steffens, T., Langguth, B., Kleinjung, T. und Eichhammer, P. Structural brain alterations following 5 days of intervention: dynamic aspects of neuroplasticity. *Cereb Cortex* (2007), 17, 205-10.
- McCandliss, B. D., Cohen, L. und Dehaene, S. The visual word form area: expertise for reading in the fusiform gyrus. *Trends Cogn Sci* (2003), 7, 293-299.
- McConkie, G. W. und Rayner, K. The span of the effective stimulus during a fixation in reading. *Perception & Psychophysics* (1975), 17, 578-586.
- McConkie, G. W. und Rayner, K. Asymmetry of the perceptual span in reading. *Bulletin of the Psychonomic Society* (1976), 8, 365-368.
- McDermott, K. B., Petersen, S. E., Watson, J. M. und Ojemann, J. G. A procedure for identifying regions preferentially activated by attention to semantic and phonological relations using functional magnetic resonance imaging. *Neuropsychologia* (2003), 41, 293-303.
- Mechelli, A., Crinion, J. T., Long, S., Friston, K. J., Lambon Ralph, M. A., Patterson, K., McClelland, J. L. und Price, C. J. Dissociating reading processes on the basis of neuronal interactions. *J Cogn Neurosci* (2005), 17, 1753-65.
- Mechelli, A., Crinion, J. T., Noppeney, U., O'Doherty, J., Ashburner, J., Frackowiak, R. S. und Price, C. J. Neurolinguistics: structural plasticity in the bilingual brain. *Nature* (2004), 431, 757.
- Mechelli, A., Josephs, O., Lambon Ralph, M. A., McClelland, J. L. und Price, C. J. Dissociating stimulus-driven semantic and phonological effect during reading and naming. *Hum Brain Mapp* (2007), 28, 205-17.
- Menzel, R., Neuronale Plastizität, Lernen und Gedächtnis, in "Neurowissenschaft", Dudel, J. M., R.; Schmidt R.F., 2001.
- Merzenich, M. M., Nelson, R. J., Stryker, M. P., Cynader, M. S., Schoppmann, A. und Zook, J. M. Somatosensory cortical map changes following digit amputation in adult monkeys. *J Comp Neurol* (1984), 224, 591-605.
- Meyler, A., Keller, T. A., Cherkassky, V. L., Lee, D., Hoeft, F., Whitfield-Gabrieli, S., Gabrieli, J. D. und Just, M. A. Brain activation during sentence comprehension among good and poor readers. *Cereb Cortex* (2007), 17, 2780-7.
- Mochizuki-Kawai, H., Tsukiura, T., Mochizuki, S. und Kawamura, M. Learning-related changes of brain activation in the visual ventral stream: an fMRI study of mirror reading skill. *Brain Res* (2006), 1122, 154-60.
- Nobre, A. C., Allison, T. und McCarthy, G. Word recognition in the human inferior temporal lobe. *Nature* (1994), 372, 260-3.
- Ofen-Noy, N., Dudai, Y. und Karni, A. Skill learning in mirror reading: how repetition determines acquisition. *Brain Res Cogn Brain Res* (2003), 17, 507-21.
- Pflugshaupt, T., Nyffeler, T., von Wartburg, R., Wurtz, P., Luthi, M., Hubl, D., Gutbrod, K., Juengling, F. D., Hess, C. W. und Muri, R. M. When left becomes right and vice versa: mirrored vision after cerebral hypoxia. *Neuropsychologia* (2007), 45, 2078-91.
- Philipose, L. E., Gottesman, R. F., Newhart, M., Kleinman, J. T., Herskovits, E. H., Pawlak, M. A., Marsh, E. B., Davis, C., Heidler-Gary, J. und Hillis, A. E. Neural regions essential for reading and spelling of words and pseudowords. *Ann Neurol* (2007), 62, 481-92.
- Podzbenko, K., Egan, G. F. und Watson, J. D. Widespread dorsal stream activation during a parametric mental rotation task, revealed with functional magnetic resonance imaging. *Neuroimage* (2002), 15, 547-58.
- Poldrack, R. A., Desmond, J. E., Glover, G. H. und Gabrieli, J. D. The neural basis of visual skill learning: an fMRI study of mirror reading. *Cereb Cortex* (1998), 8, 1-10.

- Poldrack, R. A. und Gabrieli, J. D. Characterizing the neural mechanisms of skill learning and repetition priming: evidence from mirror reading. *Brain* (2001), 124, 67-82.
- Price, C. J., McCrory, E., Noppeney, U., Mechelli, A., Moore, C. J., Biggio, N. und Devlin, J. T. How reading differs from object naming at the neuronal level. *Neuroimage* (2006), 29, 643-8.
- Priftis, K., Rusconi, E., Umiltà, C. und Zorzi, M. Pure agnosia for mirror stimuli after right inferior parietal lesion. *Brain* (2003), 126, 908-19.
- Proverbio, A. M., Zani, A. und Adorni, R. The left fusiform area is affected by written frequency of words. *Neuropsychologia* (2008), 46, 2292-9.
- Purves, D., Augustine, G. J., Fitzpatrick, D., Hall, W. C., LaMantia, A., McNamara, J. O. und Williams, S. A. *Neuroscience*. (2004), 761.
- Rayner, K. und Bertera, J. H. Reading without a fovea. *Science* (1979), 206, 468-9.
- Rayner, K., Inhoff, A. W., Morrison, R. E., Slowiaczek, M. L. und Bertera, J. H. Masking of foveal and parafoveal vision during eye fixations in reading. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* (1981), 7, 167-79.
- Schuett, S., Heywood, C. A., Kentridge, R. W. und Zihl, J. The significance of visual information processing in reading: Insights from hemianopic dyslexia. *Neuropsychologia* (2008), 46, 2445-62.
- Starrfelt, R. und Gerlach, C. The visual what for area: words and pictures in the left fusiform gyrus. *Neuroimage* (2007), 35, 334-42.
- Thieben, M. J., Duggins, A. J., Good, C. D., Gomes, L., Mahant, N., Richards, F., McCusker, E. und Frackowiak, R. S. The distribution of structural neuropathology in pre-clinical Huntington's disease. *Brain* (2002), 125, 1815-28.
- Toga, A. W. und Mazziotta, J. C., Eds. (1996). Brain Mapping: The Methods. San Diego, Academic Press.
- Vanzetta, I. und Grinvald, A. Increased cortical oxidative metabolism due to sensory stimulation: implications for functional brain imaging. *Science* (1999), 286, 1555-8.
- Villringer, A. und Dirnagl, U. Coupling of brain activity and cerebral blood flow: basis of functional neuroimaging. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* (1995), 7, 240-76.

7 Anhang

7.1 Verhaltensdaten

7.1.1 Performance-Parameter

Tab. 2

Verhaltensdaten							
	Wortlisten normale Wörter (Wörter/Minute)			Wortlisten Spiegelwörter (Wörter/Minute)			
	Vor Training (Tag 1)	Nach Training (Tag 14)	Performance- Plus	Vor Training (Tag 1)	Zwischen- test (Tag 7)	Nach Training (Tag 14)	Performance -Plus (Vor vs. Nach Training)
	76,9	96,8	1,258	24,0	42,3	42,9	1,786
	68,2	68,2	1,000	5,9	19,0	21,6	3,647
	83,3	100,0	1,200	10,6	21,6	25,2	2,387
	88,2	90,9	1,030	8,7	23,8	29,4	3,392
	107,1	115,4	1,077	8,5	26,5	28,6	3,343
	88,2	103,4	1,172	16,5	30,3	42,9	2,600
	75,0	81,1	1,081	20,1	28,6	34,5	1,713
	96,8	115,4	1,192	19,6	28,8	28,6	1,457
	120,0	136,4	1,136	13,8	31,6	32,3	2,333
	93,8	96,8	1,032	21,6	42,3	42,3	1,958
	60,0	58,8	0,980	16,9	31,6	30,9	1,825
	157,9	136,4	0,864	14,2	35,3	29,7	2,099
	57,7	58,8	1,020	6,2	17,9	23,1	3,731

	93,8	107,1	1,143	11,3	23,8	29,4	2,608
	107,1	125,0	1,167	7,4	18,2	16,2	2,200
	100,0	90,9	0,909	8,7	22,2	28,0	3,234
	115,4	90,9	0,788	3,2	14,4	14,0	4,326
	78,9	78,9	1,000	9,0	21,1	23,3	2,581
Mittelwert	92,7	97,3	1,1	12,6	25,5	29,0	2,6
Standard- abweichung	24,0	23,2	0,1	6,0	8,5	8,2	0,8

Tab. 3

Scannerdaten									
	Normale Wörter (Wörter/Minute)								
	Lange Wörter			Kurze Wörter			Punktmuster		
	Vor Training	Nach Training	Performance-Plus	Vor Training	Nach Training	Performance-Plus	Vor Training	Nach Training	Performance-Plus
	65,61	83,83	1,278	96,14	103,23	1,074	32,69	30,29	0,927
	69,36	67,31	0,970	94,01	95,03	1,011	39,34	37,49	0,953
	63,30	98,52	1,556	98,05	120,66	1,231	53,81	61,24	1,138
	77,42	91,43	1,181	122,05	141,60	1,160	26,35	32,57	1,236
	80,42	122,25	1,520	109,13	151,79	1,391	47,51	56,63	1,192
	62,45	58,30	0,934	102,25	90,24	0,883	36,40	39,23	1,078
	67,73	82,65	1,220	88,89	112,71	1,268	33,75	44,18	1,309
	80,57	94,85	1,177	125,06	122,42	0,979	18,68	25,14	1,346
	58,39	64,00	1,096	69,28	87,11	1,257	31,94	53,28	1,668
	94,16	108,21	1,149	118,51	118,88	1,003	25,74	42,86	1,665

	60,81	67,97	1,118	67,27	114,00	1,695	36,34	41,01	1,128
	149,24	162,01	1,086	183,38	171,09	0,933	46,67	49,32	1,057
	48,80	61,12	1,253	106,06	122,62	1,156	47,22	55,33	1,172
	101,87	82,62	0,811	127,78	129,37	1,012	38,79	38,12	0,983
	132,80	149,21	1,124	161,06	169,26	1,051	50,40	68,72	1,363
	107,89	108,88	1,009	129,98	140,21	1,079	77,80	75,25	0,967
	80,58	120,09	1,490	137,35	154,14	1,122	25,81	29,49	1,143
	92,67	87,05	0,939	113,52	100,18	0,883	45,75	45,12	0,986
Mittelwert	83,0	95,0	1,16	113,9	124,7	1,12	39,72	45,85	1,18
Standard- abweichung	26,5	29,3	0,21	28,9	25,6	0,20	13,60	13,77	0,22
	Spiegelwörter (Wörter/Minute)								
	Lange Wörter			Kurze Wörter			Punktmuster		
	Vor Training	Nach Training	Performance-Plus	Vor Training	Nach Training	Performance-Plus	Vor Training	Nach Training	Performance-Plus
	22,656	39,538	1,745	57,59	95,59	1,66	29,55	30,75	1,041
	12,278	24,352	1,983	32,82	56,68	1,73	38,43	35,06	0,912
	11,072	27,480	2,482	34,82	58,48	1,68	46,59	57,61	1,237
	12,747	41,034	3,219	34,32	79,20	2,31	26,24	32,08	1,222
	12,143	35,351	2,911	40,38	79,75	1,98	44,67	54,69	1,224
	27,380	29,491	1,077	51,99	56,29	1,08	39,37	32,26	0,819
	24,803	37,594	1,516	62,52	85,80	1,37	35,96	38,42	1,068
	27,757	31,338	1,129	41,15	61,25	1,49	19,53	26,68	1,366
	12,534	21,633	1,726	33,51	52,29	1,56	36,43	51,87	1,424
	31,459	40,024	1,272	71,90	98,45	1,37	28,94	46,78	1,617

	24,510	35,425	1,445	58,89	87,99	1,49	38,59	43,33	1,123
	21,761	28,976	1,332	49,54	82,88	1,67	41,98	48,08	1,145
	13,864	18,085	1,304	26,84	62,15	2,32	43,16	49,63	1,150
	15,067	26,934	1,788	39,02	66,16	1,70	39,11	36,21	0,926
	18,528	18,269	0,986	39,40	59,19	1,50	50,38	71,13	1,412
	18,998	33,698	1,774	42,18	74,42	1,76	69,00	70,29	1,019
	11,341	22,835	2,014	31,00	50,28	1,62	26,74	28,53	1,067
	18,886	25,483	1,349	49,70	58,87	1,18	45,34	42,90	0,946
Mittelwert	18,77	29,86	1,73	44,3	70,3	1,64	38,89	44,24	1,15
Standard- abweichung	6,52	7,33	0,62	12,4	15,3	0,32	11,07	13,31	0,21

Tab. 4

Blickbewegungsparameter					
		Vor Training		Nach Training	
		Normale Wörter (NW)	Gespiegelte Wörter (SW)	Normale Wörter (NW)	Gespiegelte Wörter (SW)
Totale Lesezeit	Dauer (s)	17,3 (5,3)	80,3 (27,9)	15,6 (5,1)	42,2 (10,9)
Scan Muster	Länge [°]	276,1 (23,4)	378,6 (59,9)	255,1 (31,4)	315,4 (22,5)
Lese-Sakkaden	Anzahl	30,4 (8,4)	56,9 (10,5)	29,1 (9,0)	46,1 (5,8)
	Amplitude [°]	4,9 (1,4)	2,9 (0,2)	4,5 (1,3)	3,2 (0,7)

7.2 MRT-Messung

7.2.1 Allgemeine Aufgabenspezifische Aktivierung

Tab. 5

Region	Lokalisation der Peak Voxel	Hemisphäre	MNI-Koordinaten (mm)			Z-Werte (Voxel-Ebene)
			X	Y	Z	
Kontrast [Alle Bedingungen > Baseline]						
Frontal	Prä-SMA (BA 6)	L/R	0	3	57	7,05 *
Dorsolateral Präfrontal	Gyrus präcentralis/ Frontales Augenfeld (BA 44/ BA 6)	L	-48	-3	54	6,56 *
		R	51	9	27	6,56 *
Parietal	Gyrus angularis /Lobus parietalis inferior	R	30	-60	51	6,65 *
	Lobus parietalis inferior (BA 2)	L	-27	-54	54	5,78 *
Dorsal Occipital	Gyrus occipitalis inferior/ medius	L	-18	-90	-6	6,95 *
		R	36	-87	-6	6,50 *
Kleinhirn	Kleinhirn vermal/ paravermal	L	-6	-69	-15	7,50 *
	Kleinhirn Hemisphäre	L/R	-30	-66	-48	5,76 *
		R	30	-69	-51	5,44 *
Limbischer Kortex	Insel	R	30	21	3	6,76 *
		L	-33	27	3	6,11 *
Basalganglien	Putamen	L	-21	-9	9	5,97 *
Voxel-Schwellenwert, $P < 0.001$; Cluster-Schwellenwert, $P < 0.05$ (korrigiert); * Signifikant bei FWE-Korrektur auf Voxel Ebene von $P < 0.05$; nur Cluster > 30 Voxel werden reportiert.						

7.2.2 Unterschiede zwischen normalem Lesen und Spiegellesen

Tab. 6

Region	Lokalisation der Peak Voxel	Hemisphäre	MNI-Koordinaten (mm)			Z-Werte (Voxel- Ebene)
			X	Y	Z	
Kontrast [Spiegellesen > normales Lesen]						
Dorsal Occipital	Gyrus occipitalis inferior (BA 18/19/37)	R	36	-84	-3	5.97 *
			42	-75	-12	5.52 *
		L	-42	-60	-12	5.86 *
			-36	-87	-12	5.46 *
	Gyrus occipitalis medius (BA 18/19)	R	36	-84	9	5.69 *
		L	-30	-84	12	5.76 *
			-30	-93	18	5.23 *
		R	27	-69	27	5.60 *
Gyrus occipitalis superior (BA 19/7)	L	-24	-69	33	5.86 *	
	Gyrus fusiformis (BA 19/37)	L	-36	-48	-21	5.75 *
-36			-69	-12	5.56 *	
R		39	-69	-18	5.71 *	
		33	-48	-18	5.68 *	
Parietal	Lobus parietalis superior/inferior (BA 7/40)	L	-18	-63	39	5.66 *
			-24	-66	54	5.27 *
		R	27	-57	45	5.45 *
			24	-66	51	5.28 *
	Sulcus intraparietalis (BA 40)	L	-45	-39	42	5.47 *
	Präkuneus (BA 7)	L	-15	-75	45	5.18 *
		R	12	-69	45	5.24 *
	Somatosensorischer Kortex (BA 2)	L	-42	-42	54	5.05 *
Frontal	Prä-SMA (BA 6)	L	-6	12	48	5.55 *
			-3	3	54	5.45 *
	Mittlerer cingulärer Kortex (BA 24/32)	R	9	18	39	5.16 *
	Frontales Augenfeld (BA 6)	L	-30	-6	51	5.45 *
	Gyrus präcentralis (BA 6/9)	L>R	-51	-3	48	5.29 *
			51	9	36	5.12 *
Limbischer Kortex	Insel	R	36	24	9	5.21 *
			36	21	0	5.12 *
Kleinhirn	Lobus posterior	R>L	15	-72	-21	5.11 *
			-24	-63	-24	4.81 *
	Vermis (Declive/Pyramis)	R	9	-72	-21	5.33 *
Voxel-Schwellenwert, $P < 0.001$; Cluster-Schwellenwert, $P < 0.05$ (korrigiert). * Signifikant auch bei FWE-Korrektur auf Voxel Ebene von $P < 0.05$.						

Tab. 7

Region	Lokalisation der Peak Voxel	Hemisphäre	MNI-Koordinaten (mm)			Z-Werte (Voxel- Ebene)
			X	Y	Z	
Kontrast [Normales Lesen > Spiegellesen]						
Frontal	Gyrus präcentralis	R	21	-30	66	4.86 *
Medial Frontal	Anteriorer cingulärer Kortex	L	-6	33	-6	4.87 *
	Gyrus frontalis superior medialis	R	9	54	18	4.50
Parietal	Gyrus angularis/ Gyrus occipitalis medius	L	-48	-72	36	4.77
	Präkuneus/ Posteriorer cingulärer Kortex	L	-3	-51	30	4.56
	Gyrus angularis	R	54	-69	30	4.56
Temporal	Posteriorer Gyrus temporalis superior	R	60	-24	12	4.01
Voxel-Schwellenwert, $P < 0.001$; Cluster-Schwellenwert, $P < 0.05$ (korrigiert). * Signifikant auch bei FWE-Korrektur auf Voxel Ebene von $P < 0.05$.						

7.2.3 Prozedurale Aspekte des Spiegellebens

Tab. 8

Region	Lokalisation der Peak Voxel	Hemisphäre	MNI-Koordinaten (mm)			Z-Werte (Voxel-Ebene)
			X	Y	Z	
A) Kontrast [Spiegellese lange Wörter > Spiegellese kurze Wörter]						
Frontal	Gyrus präcentralis (Motorkortex)	L	-48	-9	57	4.83*
	Gyrus frontalis medius	R	33	36	24	4.69
	Anteriore Insel		33	18	12	4.48
	Supplementär motorisches Areal (SMA)	R/L	-3	3	57	5.16*
Parietal	Gyrus postcentralis (sensorischer Kortex)	L	-51	-30	57	3.58
Occipital	Medialer occipitaler Kortex (Kuneus, Gyrus lingualis) (BA 17/18)	R>L	12	-90	6	6.39*
			-15	-90	-6	6.34*
	Kleinhirn	R	18	-57	-45	4.14
B) Kontrast [Spiegellese kurze Wörter > Spiegellese lange Wörter]						
Frontal	Operkulum	R	36	-18	18	4.43
	Gyrus präcentralis (Motorkortex)		15	-30	63	4.23
	Medialer Gyrus frontalis superior	L	-9	51	30	4.21
	Gyrus frontalis superior		-6	42	54	3.80
	Gyrus frontalis medius		-39	15	51	3.93
Parietal	Gyrus angularis	L	-48	-72	36	4.46
Voxel-Schwellenwert, $P < 0.001$; Cluster-Schwellenwert, $P < 0.05$ (korrigiert). * Signifikant auch bei FWE-Korrektur auf Voxel-Ebene von $P < 0.05$.						

7.2.4 Inhaltliche Aspekte des Spiegellesens

Tab. 9

Region	Lokalisation der Peak Voxel	Hemisphäre	MNI-Koordinaten (mm)			Z-Werte (Voxel-Ebene)
			X	Y	Z	
Kontrast [Spiegellesen Wörter > Spiegellesen Punktmuster]						
Occipitotemporal	Gyrus occipitalis inferior/ Gyrus fusiform	L > R	-36	-87	-9	5.56 *
			30	-87	-3	5.40 *
Frontal	Gyrus frontalis inferior	L	-48	12	27	4.67
			-24	27	-3	4.63
Kleinhirn	Hemisphären	R	30	-66	-51	5.08 *
Voxel-Schwellenwert, $P < 0.001$; Cluster-Schwellenwert, $P < 0.05$ (korrigiert).						
* Signifikant auch bei FWE-Korrektur auf Voxel-Ebene von $P < 0.05$.						

7.2.5 Effekte der visuomotorischen Exploration

Tab. 10

Region	Lokalisation der Peak Voxel	Hemisphäre	MNI-Koordinaten (mm)			Z-Werte (Voxel-Ebene)
			X	Y	Z	
Kontrast [Punktmuster von links nach rechts > von rechts nach links]						
Frontal	Anteriorer cingulärer Kortex	R	12	45	12	3.94
Temporal	Gyrus temporalis medius		48	-66	6	4.35
Kontrast [Punktmuster von rechts nach links > von links nach rechts]						
Frontal	Frontales Augenfeld	L	-39	-6	54	4.28
Occipitotemporal	Gyrus occipitalis medius/ Gyrus temporalis		-45	-75	15	4.12
Occipital	Gyrus lingual/ Gyrus fusiformis (BA 18)		-6	-72	-6	3.67
Voxel-Schwellenwert, $P < 0.001$; Cluster-Schwellenwert, $P < 0.05$ (korrigiert).						

7.2.6 Korrelation mit der Leseleistung

Tab. 11

Region	Lokalisation der Peak Voxel	Hemisphäre	MNI-Koordinaten (mm)			Z-Werte (Voxel-Ebene)
			X	Y	Z	
A) Korrelation mit Leseleistung [Spiegellesen]						
Frontal	Gyrus frontalis inferioris	R>L	42	15	30	4.97 *
			-48	45	-9	4.15
	Gyrus frontalis medius	L	-48	21	42	4.22
	Prä-SMA	L>R	-9	-6	54	4.15
Parietal	Lobus parietalis inferior	L>R	-48	-48	57	4.76
			27	-51	42	4.53
Occipital/ Occipitotemporal	Gyrus fusiformis	R	42	-48	-18	4.93 *
		L	-48	-48	57	4.76
	Gyrus occipitalis medius	L	-45	-75	0	4.68
Kleinhirn	Hemisphären	L/R	-3	-84	-27	4.63
B) Korrelation mit Leseleistung [Normales Lesen]						
Temporal	Gyrus temporalis medius	R	48	-60	0	4.11
Voxel-Schwellenwert, $P < 0.001$; Cluster-Schwellenwert, $P < 0.05$ (korrigiert). * Signifikant auch bei FWE-Korrektur auf Voxel-Ebene von $P < 0.05$.						

7.2.7 Trainingseffekte

Tab. 12

Region	Lokalisation der Peak Voxel	Hemisphäre	MNI-Koordinaten (mm)			Z-Werte (Voxel-Ebene)	Korrigierter P-Wert (Cluster)
			X	Y	Z		
A) Kontrast [Spiegellesen: Vor Training <> Nach Training]							
Abnahme der Aktivierung							
Parietal	Superior parietal (BA 1/2, hiP2)	R	42	-39	54	4.35	0.017
Zunahme der Aktivierung							
Occipital	Dorsal occipital (BA 17/18)	R	9	-90	0	4.24	< 0.001
Thalamus	Anterior	L	-9	-6	12	4.01	0.039
B) Kontrast [Normales Lesen: Vor Training <> Nach Training]							
Zunahme der Aktivierung							
- nicht signifikant -							
Abnahme der Aktivierung							
Frontal	Gyrus präcentralis	R	24	-15	69	4.40	0.017
Voxel-Schwellenwert, $P < 0.001$; Cluster-Schwellenwert, $P < 0.05$ (korrigiert).							

Tab. 13

Änderungen des Signals für Graue Substanz (GM) in der VBM [Vor <> Nach Training]							
Abnahme GM							
- nicht signifikant -							
Zunahme GM							
Occipital	Dorsal occipital (BA 18/19)	R	29	-97	19	5.17 *	0.003
Voxel-Schwellenwert, $P < 0.001$; Cluster-Schwellenwert, $P < 0.05$ (korrigiert); * P korrigiert, 0.029.							

7.3 Übungsmaterial

Im Folgenden sind die Artikel des täglichen 15-minütigen Lesetrainings aufgeführt:

Tag 1 : Die Qual, der Wahl...

(Neon, Mai 2006, S. 14)

Tag 2 : Nie wieder ... zwei Wochen Urlaub im Single-Camp

(Stern, 20/2006, S. 19)

Tag 3 : Hetzjagd mit Heizöl

(Spiegel, 19/06, S. 112)

Tag 4 : Das Beste aus meinem Leben

(SZ Magazin, 19.Mai 2006, S. 4)

Tag 5 : Das Kind im Mann (Teil 1)

(Neon, Mai 2006, S. 65-66)

Tag 6 : Das Kind im Mann (Teil 2)

(Neon, Mai 2006, S. 66-68)

Tag 7 : „Is scho gut Chef, mir wisse ma des!“

(Playboy, Mai 2006)

Tag 8 : Die Millionen Dollar Sirene

(Famous, 2/2000, S. 34-35)

Tag 9 : Tour de Frost (Teil 1)

(Playboy, Mai 2006, S. 160-162)

Tag 10: Tour de Frost (Teil 2)

(Playboy, Mai 2006, S. 162-164)

Tag 11: Vincent van Gogh (Teil 1)
(Biografie, Okt. 1/99, S. 25-26)

Tag 12: Vincent van Gogh (Teil 2)
(Biografie, Okt. 1/99, S. 27-28)

Tag 13: Verehrte Leserin
(Internet 2006, nicht mehr online)

Tag 14: Halle der Attrappen
(Wirtschaftswoche, 15.05.06, S. 110-111)

Beispiel für Trainingseinheit:

Tag 2: Nie wieder ... zwei Wochen Urlaub im Single-Camp (Stern, 20/2006, S. 19)

②

NIE WIEDER ...

... zwei Wochen Urlaub im Single-Camp

Vertagsabschluss nur noch Alleinerisende. Wer hätte es jemals gewagt. Hemingway (okay), nachmittags im Pool schwimmen (auch noch okay), abends Beachvolleyball (gar nicht mehr okay). Zu dieser Form der „gemeinsamen Sportaktion“ wird in diesem Single-Camp kein Flaschenpoker getrunken. Ich kann nur eines spielen oder trinken. Womit ich klar im Nachteil war. Während meine Mitspieler schlechte Pässe auf ihren Promillewert schoben, ging mir schnell der Grund dafür flöten, dass ich keinen Ball bekam. Ausreden funk-tionieren nur bei Leihfahrern. Da kann ich alles und die schlechte Gangschaltung schreiben.

Leider machte man in meinem Camp kaum Fahrpläne. Mein Lager lag so weit entfernt, dass es kilometerweit herum nur Wüste gab. Also viel Sand und damit reichlich Beschwollball-Boden. Die meiste Zeit verbrachte ich deshalb damit, fremden Menschen beim Späthaben zuzuschauen. Selbst Beispiel habe ich nach drei Tagen nicht mehr. Ich wählte den unaufrichtigen Rückzug. Der Leistungsdruck war mir zu hoch geworden. Am Ende hätte nur noch gefehlt, dass bei der Wahl der Teams die Dicken auf der Bank sitzen geblieben wären. Dabei bin ich nicht müde. Ich bin unspöttisch, das sind zwei völlig verschiedene Dinge. Das hat mein Sportlehrer in der Schule aber auch nie verstanden.

Nach zwei Wochen Cluburlaub bin ich nach Hause geflogen. Mein Fiebertagebuch an, trotzdem ging ich noch zwei Bier mit einem fremden Bärchen trinken. Alles besser als 14 Tage Single-Hölle.

Meine Reisegruppe bestand aus 12 Männern und 12 Frauen, was schön war. Weil sich sofort eine Stimmung wie zur Klassenfahrt breit machte. Damals achtete man ja auch darauf, wer mit wem rummachte. Aber nach einem Tag kann das ziemlich auf die Nerven gehen. Denn in einem Single-Camp, so habe ich gelernt, geht es nicht darum, seinen Familienstand würdevoll zu vertreten; es geht darum, ihn offensichtlich zu zeigen. Das kann ich nicht. Und ich will auch nicht schon beim Frühstück anfangen, das ich es nicht verzieht habe, Single zu sein. Zum Beispiel, weil ich morgens ungerne spreche und vor dem Einschlafen abends im Bett noch Tageszeitung lese.

In einem Single-Camp geht das nicht. Dort muss man nämlich 24 Stunden am Tag flirt- und Parungsperre-schaft signalisieren. Kreuzworträtsel lösen an der Club-Bar? Völlig ausgeschlossen. Darauf muss geachtet werden, bis der Arzt kommt. Morgens lauten gehen

Das Angebot klang verlockend: allein hin, glücklich verbleibt wieder nach Hause. Und dabei noch viel Sport treiben. Aber die Wahrheit kann eine andere sein, wie Stern-Mitglieder ins Hellmuth ehlebe

Freiwillig bin ich nicht Single geworden, nie-mand wird freiwillig weiter lustige Pärchen-Abende. Ich hingegen konnte mit Ende 20 etwas Großartiges tun: allein verreisen. Ich buchte Urlaub in einem Single-Camp in Tunesien.

Das Problem fing aber schon beim Reiseveranstalter an. Die nannten mich nach

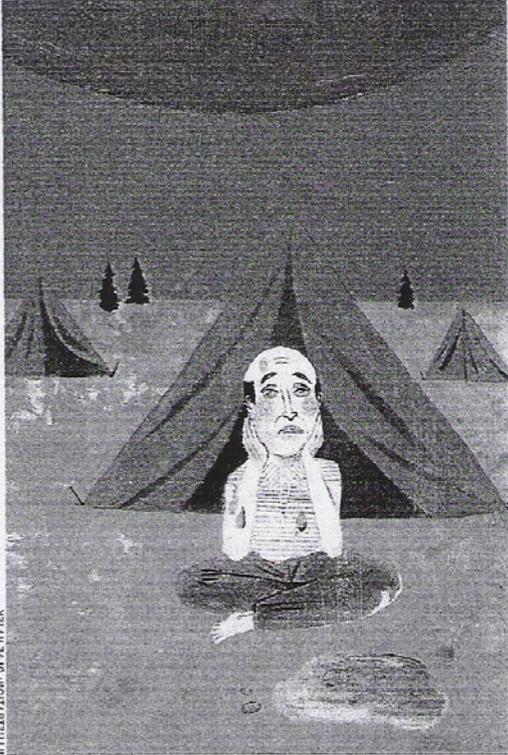


ILLUSTRATION: OTTE HILVER

7.4 Wortlisten für Tests

Liste A: Normal 1. Messung (Tag 1)

anerkennen Schanze Polizei Wochentag populär
friedlich flexibel Handbreit abblenden Hütehunde
Bankett Brunnen gekonnt vorspielen Naseweis
Farbkasten mancher Tausender Buchbinder ritterlich
Habenichts bildschön gänzlich daneben Titelseite
Tastatur gewandt optimal Dorfkern herunter
Tanzlied Supermarkt Ersatzteil Umarmung Schmied
Standesamt Notizen einteilen wiederholt Kampfsport
Gewinne momentan Zerfall Filzschuhe Anprobe

Liste B: Gespiegelt 1. Messung (Tag 1)

beerben Knoblauch Luftpumpe Unvernunft vertikal
beliebt Unverstand Majestät bewundern absperren
Königin verfassen weigern Dosenpfand Aufsatz
Rebblatt Fettfleck Schaufel lächelnd Vorsitz
Videotext Zertifikat Laufmasche anrufen weggehen
Aberglaube Ruhetage kniehoch Tagebücher seetüchtig
Ausguss Firmament Benzintank Teppiche Sommerzeit
dahinein Hauptstadt Dachziegel Delphin zubinden
Leseputz pfeffern Blumenvase Standpunkt Humorist
abgeben gestreift sprießen Einteilung Berufsbild

Liste C: Gespiegelt Zwischentest (Tag 7)

schlafen geboren Hochofen Rückfahrt penibel
Unterlage verbauen Tradition abbrechen Bibliothek
geruchlos Honigtopf unähnlich Konkurrenz Ratskeller
Gegenzug Bestellung Kuhmilch trachten zugkräftig
Linderung Geister nachgeben Postkarte Magazin
Landarbeit Angelrute kostenlos stehlen dreieckig
Zugluft neulich stoppen Polizist gemeint
Figuren spielen Schurke Rosenstock wichtig
Weihnacht monumental Duftnote Brombeere Scheiben
Mitmensch Quasten anhalten Reiseroute kopflos

Liste D: Normal 2. Messung (Tag 14)

Kamelhaar Annahme beladen Temperatur Verhältnis
Laderaum Fledermaus beiseite Krallen Buchhandel
Bestimmung Mausloch Sacktuch gelungen Weinbau
schaumig Klempner weiterhin Lexikon Altlast
Tanzlehrer Komödiant entgegen Sonnenöl Postpaket
Lustspiel Lehrjahre Bewunderer Abneigung Resonanz
Klavier Erträge Ansager reichen Abbildung
Rauferei Frische Vagabund Meister Freikarte
Wirtschaft unbedingt feinfühlig stimmen Elefant
naschhaft Jubelrufe prominent spotten Hotelhalle

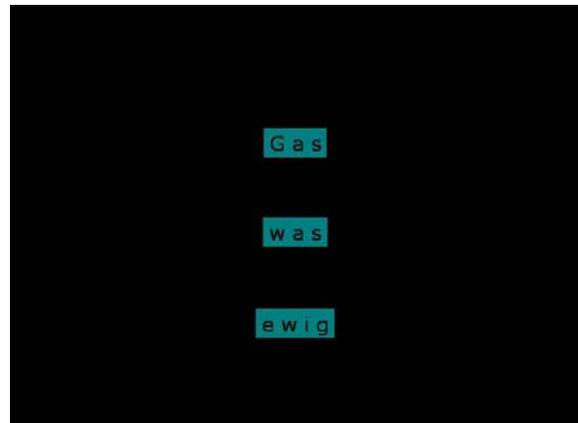
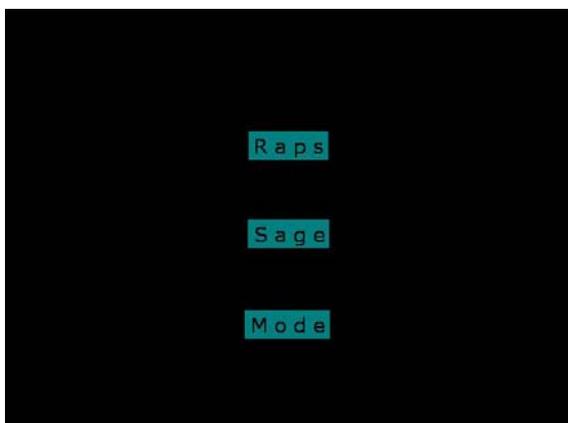
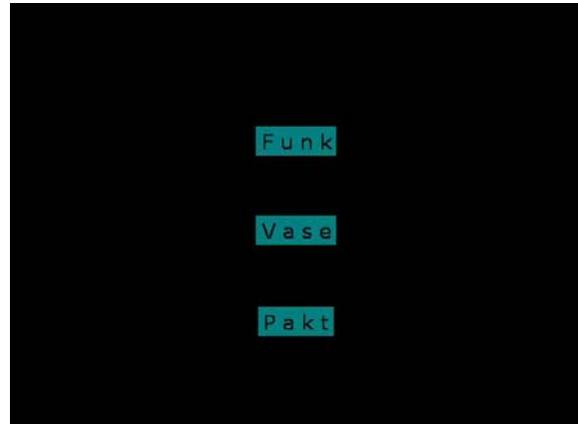
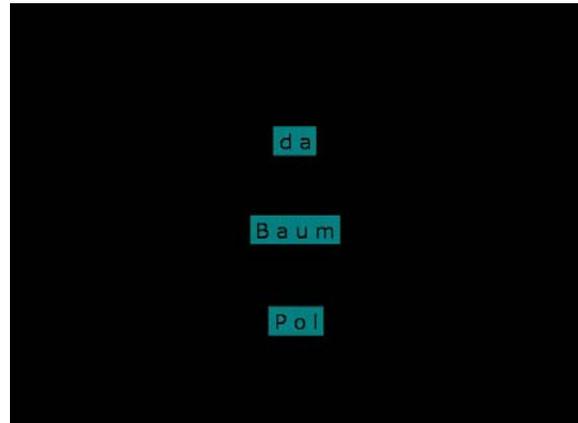
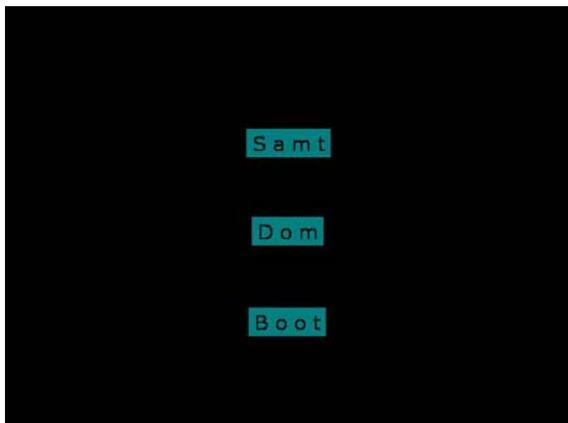
Liste E: Gespiegelt 2. Messung (Tag 14)

ungefähr Vermieter schminken bewahren hinstellen
Weingläser Irrtümer Weggang Abendbrot Ausdruck
Brandwache Abmeldung kniefrei Malkasten Veredelung
Umdrehung Ausblick Forstamt Konzert Busfahrer
Radtour prassen schütteln Weinstube vormittags
Parlament Unwetter Industrie Gucklöcher Reiskorn
Merkmal abgesehen liefern Verstand Altertum
Stadtwerke Tabelle Ausfuhr Fliegen Wasserbett
Wachhunde Älteste schieben mitwirken allerhand
bereits hinreisen Vogelbeere Gebühren Telefon

7.5 Stimulusmaterial Scanner

Im Folgenden seien beispielhaft einige Folien (Worttriaten) wie sie den Probanden im Scanner präsentiert wurden gezeigt. Pro Bedingung (kurze Wörter, lange Wörter, Punktwörter) standen je 160 Folien zur Auswahl, welche randomisiert entweder gespiegelt oder ungespiegelt präsentiert wurden.

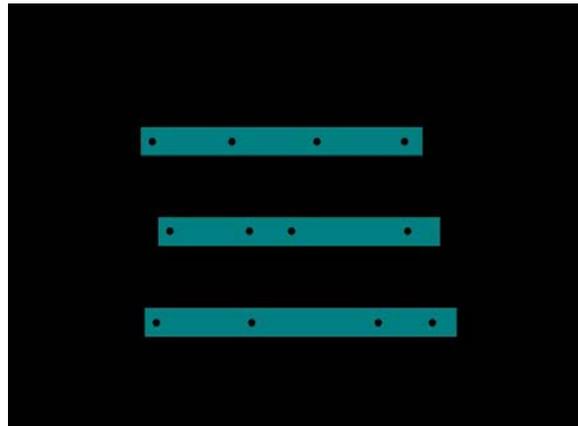
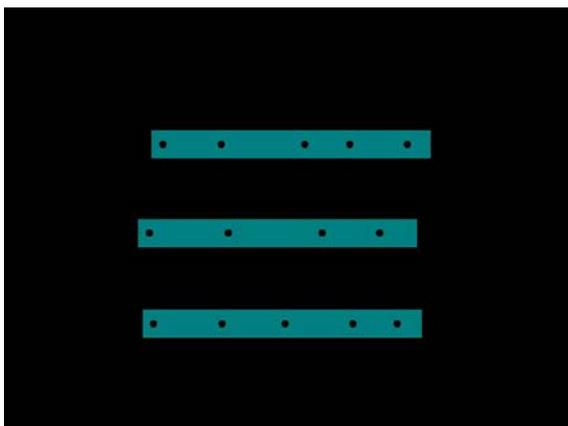
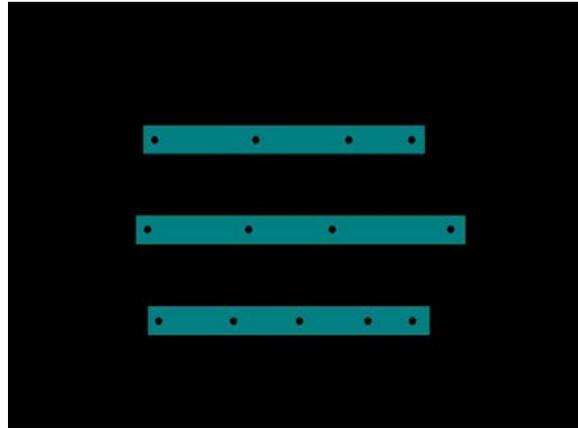
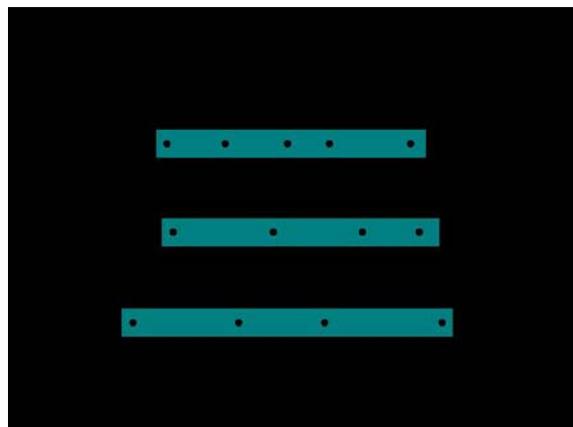
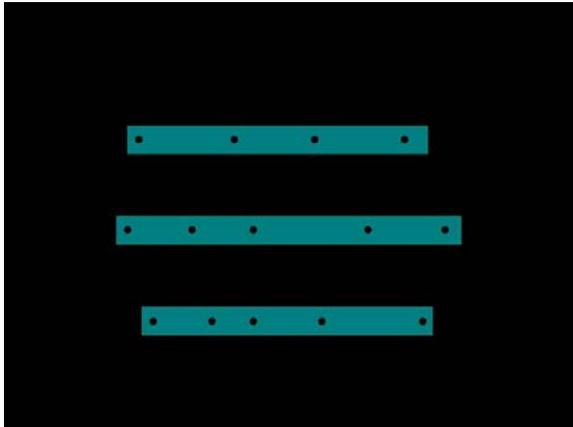
7.5.1 Kurze Wörter



7.5.2 Lange Wörter



7.5.3 Punktmuster



Danksagung

Mein Dank für die hilfreiche Unterstützung bei der Erstellung meiner Doktorarbeit gilt vor allem Herrn Dr. Rüdiger Ilg¹, der nicht nur den Anstoß zu dieser Arbeit gegeben hat, sondern mir jeder Zeit mit grosser Hilfsbereitschaft, grossem Engagement und endloser Geduld zur Seite stand. Herzlichen Dank auch meinem Doktorvater Herrn Priv. Doz. Dr. Mark Mühlau¹ für sein Fachwissen und die konstruktive Kritik. Beides war er jederzeit zu teilen bereit, so dass seine Ratschläge dieser Dissertation den „letzten Schliff“ verliehen. Danken möchte ich Frau Dr. Afra Wohlschläger^{1,2,3}, für ihren Einsatz bei den MRT-Messungen, sowie ihren unverzichtbaren Beistand bei der Auswertung der Daten. Herzlichen Dank auch Herrn Prof. Zihl^{4,5} und Frau Dr. Ruth Dauner⁴ für die gute und erfolgreiche Zusammenarbeit. Vielen Dank den MTAs der Neurologie des Klinikums rechts der Isar für die freundliche Unterstützung. Ich danke allen Probanden für die Zeit und Mühe, die sie in unser Projekt investiert haben. Ganz besonderer Dank gilt meinen Eltern, die mir mein Medizinstudium und damit diese Dissertation erst ermöglicht haben und die mir in jeder Lebenslage helfend und verständnisvoll zur Seite stehen. Und nicht zuletzt danke ich Bumperl, der immer für mich da ist und damit im Laufe der Jahre zu „meinem Fels in der Brandung“ geworden ist.

Klinik für ¹Neurologie, ²Neuroradiologie und ³Nuklearmedizin, Technische Universität München, 81675 München; ⁴Fakultät für Psychologie, Neuropsychologie, Ludwig-Maximilians-Universität, 80802 München; ⁵Max-Planck-Institut für Psychiatrie, 80804 München.

Lebenslauf

Persönliche Angaben:

Name	Yasmin Laura Anna Liebau
Geburtstag	10. Juli 1983
Geburtsort	Düsseldorf
Nationalität	Deutsch

Schulen:

08/2001-06/2003	Suitbertus Gymnasium, Düsseldorf Abschluß: Abitur
08/2000-07/2001	Bourgade Catholic High School, Phoenix, Arizona, USA
08/1994-07/2000	Suitbertus Gymnasium, Düsseldorf
08/1990-06/1994	Gemeinschaftsgrundschule Kaiserswerth, Düsseldorf

Universitäten:

WS 07/08 – WS 09/10	Technische Universität München Abschluß: Staatsexamen
SS 07	Universidad Complutense de Madrid, Spanien
WS 05/06–WS 06/07	Technische Universität München
WS 03/04 – SS 05	Ludwig-Maximilians-Universität, München Abschluß: Physikum

Praktisches Jahr:

25.08.08 – 12.12.08	Inselspital Bern, Schweiz (Innere Medizin)
15.12.08 – 06.02.09	Klinikum rechts der Isar (Gynäkologie)
09.02.09 – 03.04.09	Zentralkrankenhaus Bozen, Italien (Gynäkologie)
06.04.09 – 29.05.09	Jewish General Hospital, Montréal, Kanada (Chirurgie)
01.06.09 – 24.07.09	Klinikum rechts der Isar (Chirurgie)